

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CLAUDYANE DE ALMEIDA

ALTERAÇÕES NO ESTADO OXIDATIVO SALIVAR EM INDIVÍDUOS COM
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR E DOR

CURITIBA
2014

CLAUDYANE DE ALMEIDA

ALTERAÇÕES NO ESTADO OXIDATIVO SALIVAR EM INDIVÍDUOS COM
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR E DOR

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia, Departamento de Estomatologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Amenabar

CURITIBA
2014

TERMO DE APROVAÇÃO

CLAUDYANE DE ALMEIDA

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO

ALTERAÇÕES NO ESTADO OXIDATIVO SALIVAR EM INDIVÍDUOS COM
DTM E DOR

Dissertação aprovada como requisito parcial à obtenção do grau de mestre no Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Saúde Bucal durante a Infância e Adolescência, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, pela seguinte Banca Examinadora:

Orientador:



Prof. Dr. José Miguel Amenábar Céspedes
Departamento de Estomatologia, UFPR



Prof. Dr. Jose Stechman Neto
Departamento de Saúde Pública, UTP



Profa. Dra. Aylene Simões Gonçalves
Departamento de Biomateriais e Biologia Oral-USP

Curitiba, 28 de março de 2014.

RESUMO

Introdução: As disfunções temporomandibulares (DTMs) são comuns na população em geral. Os radicais livres podem desempenhar um papel na patogênese de doenças articulares e o estresse oxidativo é um aspecto importante no mecanismo das DTMs. O uso de novas biotecnologias permite utilizar a saliva como método diagnóstico. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi verificar alterações no estado oxidativo em indivíduos com disfunção temporomandibular e dor através de análise salivar. **Métodos:** Participaram desta pesquisa 60 indivíduos, sendo 54 mulheres e 6 homens, com idades entre 10 e 60 anos. Empregou-se o questionário *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (RDC/TMD) para determinar a presença e o tipo de DTM e a escala visual analogia (EVA) para mensurar a percepção geral da dor provocada pela DTM. Foi realizada também a medição do estado oxidante total (EOT), da capacidade antioxidante total (CAT) e do índice de estresse oxidativo (IEO). O teste t e teste de correlação de Pearson foram utilizados, com nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados e Conclusão:** A CAT nos indivíduos com DTM e dor mostrou-se significativamente reduzida ($p < 0,001$). Não houve diferença nos níveis de EOT ($p = 0,765$) entre os grupos. Como resultado disto, o IEO mostrou-se significativamente maior no grupo DTM e dor ($p = 0,011$). Não houve correlação entre os valores da EVA com CAT e EOT. Dentro dos limites do presente estudo as alterações oxidativas parecem exercer influência na patogênese da dor nas DTMs.

Palavras-chave: Articulação temporomandibular. Saliva. Radicais livres, Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Introduction: Temporomandibular disorders (TMD) are common in the general population. Free radicals may play a role on the pathogenesis of joint diseases and oxidative stress is an important aspect in the mechanism of TMD. New biotechnologies allow the use of saliva as diagnostic method **Objective:** The aim of this study was to investigate changes in oxidative status in patients with temporomandibular disorders and pain through salivary analysis. **Method:** Sixty subjects, 54 women and 06 men, aged between 10 and 60 years were included in this study. We applied the questionnaire Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC / TMD) to determine the presence and type of TMD and visual analog scale (VAS) to measure the overall perception of pain related to TMD. Measurement of the total oxidant status (TOS), total antioxidant capacity (TAC) and oxidative stress index (OSI) was also performed. The t test and Pearson correlation test were used, with a significance level of $p < 0.05$. **Results and Conclusion:** TAC of TMD patients and pain was significantly reduced ($p < 0,001$). There was no difference in TOS levels ($p=0,765$) between groups. As a result, the OSI was significantly higher in the DTM and pain group ($p= 0,011$). There was no correlation between EVA, TAC and TOS values. Within the limits of this study, oxidative alterations seem to influence the pathogenesis of TMD pain.

Keywords: Temporomandibular joint. Saliva. Free radicals. Oxidative stress.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR	7
2.2 MECANISMO DE DOR NAS DTMS	9
2.3 RADICAIS LIVRES, ESTRESSE OXIDATIVO E SISTEMA DE DEFESA ANTIOXIDANTE	12
2.4 DOENÇAS RELACIONADAS A ESPÉCIES REATIVAS DE O ₂	18
2.5 BIOMARCADORES E AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO	19
2.6 GERAÇÃO DE RADICAIS LIVRES, ETRESSE OXIDATIVO E DTM	22
3 OBJETIVO	26
4 MÉTODO	27
4.1 ASPECTOS ÉTICOS	27
4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA	27
4.3 EXAME CLÍNICO	28
4.4 COLETA DA SALIVA	29
4.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA	29
4.5.1 REAGENTES	29
4.5.2 DETERMINAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL (CAT)	29
4.5.3 DETERMINAÇÃO DO ESTADO OXIDANTE TOTAL (EOT)	30
4.5.4 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESTRESSE OXIDATIVO (IEO)	30
4.6 ANALISE ESTATÍSTICA	31
5 ALTERAÇÕES NO ESTADO OXIDATIVO SALIVAR EM INDIVÍDUOS COM DTM E DOR	32
6 CONCLUSÕES	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXOS	56

1 INTRODUÇÃO

As disfunções temporomandibulares (DTMs) são caracterizadas por alterações na cinesiologia mandibular, sons articulares e dor nas estruturas do sistema estomatognático (GREENE, 2001). É uma condição comum e em aproximadamente 25% dos casos é relatada dor flutuante e progressiva devido à presença de inflamação (SOUZA *et al.*, 2008).

A fonte de inflamação dentro da articulação temporomandibular (ATM), a qual pode consequentemente gerar dor e disfunção pode estar relacionada com o acúmulo de radicais livres (TAKAHASHI *et al.*, 1996). Quando a capacidade dos mecanismos de limpeza dos radicais livres é insuficiente, ocorre a formação do estresse oxidativo que pode iniciar processos envolvidos na patogênese de muitas doenças inflamatórias (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007).

Líquido sinovial da ATM e sangue têm sido utilizados como meio para detectar a presença dos radicais livres e de marcadores de doenças da articulação temporomandibular (BASI *et al.*, 2012; CAI *et al.*, 2006; ETOZ *et al.*, 2012). A composição salivar pode sofrer alterações em função dos estados fisiológico, nutricional e emocional do indivíduo. Como sua coleta é simples, de baixo custo e não invasiva, diversas propostas de diagnóstico através da saliva tem sido propostas (SPIELMANN e WONG, 2011). A possibilidade de mensurar as alterações oxidativas na ATM através de exame salivar constitui-se numa alternativa aos métodos invasivos, no entanto, até o momento a literatura relata apenas um estudo piloto (SOTILLO *et al.*; 2011). Assim, este é o primeiro trabalho cujo objetivo foi avaliar as alterações no estado oxidativo salivar nos indivíduos com DTM e dor.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

A Articulação Temporomandibular (ATM), componente do sistema estomatognático, tem sido amplamente estudada pelas ciências da saúde e está entre as regiões mais solicitadas do corpo humano durante as atividades da vida diária (LOPES, CAMPOS e NASCIMENTO, 2010). Considerada a articulação mais complexa do corpo humano, a ATM é formada pelo côndilo mandibular e pela fossa do osso temporal. Os componentes ósseos são separados pelo disco articular, que é composto por tecido conjuntivo fibroso denso e age como um osso não calcificado permitindo os movimentos complexos da articulação. Em sua maior parte, o disco articular é desprovido de vasos sanguíneos e fibras nervosas, sua periferia extrema, entretanto, é ligeiramente inervada (OKESON, 2013). A ATM possui uma íntima ligação com a base do crânio, que em conjunto com ligamentos e estruturas neuromusculares formam um sistema funcional definido como sistema crânio-cérvico-mandibular (IUNES *et al.*, 2009; BIASOTTO-GONZALEZ *et al.*, 2008).

Disfunção temporomandibular (DTM) é um termo amplo que inclui uma série de queixas clínicas envolvendo os músculos da mastigação, a articulação temporomandibular (ATM), ou associadas às estruturas orofaciais (De LEEUW, 2008). Apresenta etiologia multifatorial, podendo fatores sociais, fisiopatológicos e psicológicos agir de maneira isolada ou simultânea para permitir o seu estabelecimento (GREENE, 2001).

As DTMs são uma das principais causas de dor não dental na região orofacial e consideradas uma subclassificação de lesões musculoesqueléticas. Em muitos indivíduos com DTM, a queixa mais comum tem origem nos músculos da mastigação ao invés da ATM. Portanto, os termos disfunção da ATM ou desordem da ATM são inadequados para muitas queixas decorrentes das estruturas mastigatórias. Por esta razão, a *American Dental Association* adotou o termo "disfunção temporomandibular" (GRIFFITHS, 1983).

Sinais e sintomas associados com DTM são uma fonte comum de dor crônica com queixas em região da cabeça e estruturas orofaciais. Essas queixas

podem ser associadas com alguns problemas musculoesqueléticos generalizados e até mesmo com somatização, ansiedade e depressão. Os sinais primários e os sintomas associados com DTM originam de estruturas da mastigação e, portanto, estão associados com a função mandibular. Os pacientes muitas vezes relatam dor nas áreas pré-auriculares, face ou têmporas. Relatos de dor durante abertura da boca ou mastigação são comuns. Algumas pessoas podem até relatar dificuldade para falar ou cantar. Sons da ATM também são queixas frequentes e descritas como *click*, estalo, ou crepitação. Em muitos casos, os sons não são acompanhados por dor ou disfunção e são meramente um incômodo para o paciente. No entanto, em algumas ocasiões, os ruídos articulares podem ser associados com o bloqueio da mandíbula durante abrir ou fechar, ou com dor. Os indivíduos podem ainda relatar mudança repentina na mordida coincidente com o aparecimento da condição dolorosa (OKESON e DE LEEUW, 2011). De acordo com os critérios para pesquisa de diagnóstico para DTM, *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorder* (RDC/TMD), limitação da abertura de boca é a incapacidade de abrir a boca mais de 40 milímetros (DWORKIN E LERESCHE, 1992).

É importante ter em conta que a dor associada com a maioria das DTMs é aumentada com a função mandibular. Porque esta é uma condição das estruturas músculo esqueléticas e a função destas estruturas geralmente aumenta a dor. Quando a queixa de dor não é influenciada pela função da mandíbula, deve-se suspeitar de outras fontes (orofacial) de dor. As DTMs podem ser subdivididas em duas grandes categorias relacionadas com a sua principal fonte de dor e disfunção: distúrbios musculares mastigatórios e transtornos intracapsulares (OKESON, 2013).

Uma pesquisa epidemiológica brasileira mostra que pelo menos um sintoma de DTM é relatado por quase 40% dos indivíduos da população. Sintomas associados à DTM incluem principalmente ruídos, seguidos por dor articular e nos músculos mastigatórios (GONÇALVES *et al.*, 2010).

Durante os anos reprodutivos, as mulheres experimentam uma maior frequência de distúrbios da ATM em relação aos homens, além do que, o nível de estrogênio no líquido sinovial tem sido correlacionado à gravidade da artrite em mulheres no pós-menopausa (KHALKHALI-ELLIS *et al.*, 2000). Acredita-se que alterações no nível de estrogênio podem levar a distúrbios da ATM em mulheres por afetar os processos de remodelação óssea, alterando a matriz extracelular e o volume do osso (OKUDA *et al.*, 1996). Pesquisa com camundongos mostra que a

inflamação está associada ao efeito do estradiol, visto que, após a indução da inflamação na ATM, foi observada redução da expressão de receptor alfa de estrogênio e edema do tecido retrodiscal (PURI *et al.*, 2009).

2.2 MECANISMO DE DOR NAS DTMS

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, 1994), a dor é caracterizada como “experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tal dano”. É considerada uma experiência subjetiva de percepção multidimensional, variando tanto na qualidade quanto na intensidade. Dessa forma a dor pode ser vista como um fenômeno multidimensional que envolve aspectos fisiológicos, sensoriais, afetivos, cognitivos, comportamentais e socioculturais (GOMES *et al.*, 2006). Pode ser influenciada pela memória, pelas expectativas e pelas emoções, além de fatores como: condições socioeconômicas, pensamentos, contexto cultural, sinais vitais, história médica-cirúrgica, estratégias de enfrentamento, dentre outros aspectos. Justamente por ser uma experiência que compreende uma variedade de domínios, sua mensuração torna-se ampla e complexa. Portanto, aspectos cognitivo-comportamentais, socioculturais e de personalidade podem influenciar na percepção da experiência dolorosa (SCOPEL *et al.*, 2007).

A avaliação da dor deve englobar questões como a extensão e magnitude da doença ou sintoma, a interferência que causa na vida do paciente e limitações impostas por ela, bem como quanto pode estar sendo alterada por aspectos sociais, emocionais ou comportamentais (SCOPEL *et al.*, 2007).

A Escala Analógica Visual (*Visual Analogue Scale* - VAS) representa um método psicofísico tradicional amplamente utilizado na Odontologia para a avaliação de intensidades de dor situadas na região da cabeça e do pescoço. Essa medida consiste de uma linha de 10 cm, com âncoras em ambas as extremidades. Numa delas é marcada "nenhuma dor" e na outra extremidade é indicada "a pior dor possível", ou frases análogas. É utilizada uma régua para quantificar a mensuração numa escala de 0-100mm (ARIMA e SVENSSON, 1999). A grande utilização desse instrumento pode estar relacionada à facilidade de aplicação (HARMS-RINGDAHL *et*

al., 1986; LE RESCHE, BURGESS e DWORKIN, 1988). Outra escala mais recente para avaliações de dor é a escala CR10 (*Category Ratio Scale*) de Borg que apresenta também uma parte verbal (BORG, 1998). A mensuração correta da dor por meio de escalas psicofísicas adequadas como a VAS e a CR10 pode possibilitar uma melhor caracterização das DTMs e, além disso, contribuir no ajuste de terapias mais precisas e eficazes (FERREIRA-BACCI, MAZZETTO e FUKUSIMA, 2003).

A dor provocada pela DTM é geralmente flutuante e progressiva (SOUZA *et al.*, 2008). Ocorre em aproximadamente 10% da população acima de 18 anos e é mais comum em mulheres (LE RESCHE, 1997) numa proporção de 1:4, mais frequente na faixa etária compreendida entre 20-40 anos de idade (FIGUEIREDO *et al.*, 2009).

A ATM pode ser acometida por processos inflamatórios decorrentes de patologias autoimunes ou por acúmulo de mediadores inflamatórios decorrentes de alterações específicas. Dor e inflamação, apesar de intimamente ligadas, apresentam conceitos distintos. A inflamação é caracterizada como reação complexa de tecidos vascularizados à infecção, exposição a toxinas ou lesão celular, cursando com extravasamento de proteínas plasmáticas e leucócitos. Embora a inflamação tenha um papel protetor no controle de infecções, também pode causar dano tecidual (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2008).

A dor miofascial é comum e pode complicar fontes intra-articulares de dor. Saber se a dor miofascial é primária ou secundária a dor intra-articular é importante, no entanto pode ser muito difícil determinar. As principais estruturas envolvidas nestes processos de dor são o disco articular, a depender do seu posicionamento, o líquido sinovial, em casos de derrame articular, osteoartrose, os músculos da mastigação, o sistema trigeminal e o estresse celular local, podendo a dor, ser atribuída a fatores como sinovites, capsulites, osteoartrite e desarranjos internos da articulação. Estas entidades não são mutuamente excludentes e podem coexistir (BOULOUX, 2009).

A osteoartrite gera alterações de dor e disfunção na ATM, caracterizadas por destruição tecidual proveniente da ação de degradação da cartilagem que ocorre geralmente devido a estresse mecânico anormal. Mediadores inflamatórios e produtos destrutivos são a possível causa da degeneração. Estes produtos destrutivos aumentam a quantidade de radicais livres, (ETOZ *et al.*, 2012) que quando estão em proporção aumentada em relação aos mecanismos naturais de

limpeza, geram o estresse oxidativo, (MILAM, ZARDENETA e SCHMITZ, 1998) envolvido na patogênese de diversas condições (SOTTILLO *et al.*, 2011).

Dor na ATM pode representar uma progressão gradual de inflamação articular e sinovite para aderências fibrosas, desarranjo interno e osteoartrite (SHEETS *et al.*, 1998). A fonte inicial da inflamação pode ser espécies reativas, como peróxido, radical hidroxila, ânion hidróxido, ânion superóxido, ou radicais ferril. Estas espécies reativas podem desenvolver-se em resposta a traumatismo mecânico, dano por hipóxia/reperfusão, ou microsangramentos (MILAM, ZARDENETA, SCHMITZ, 1998). Os radicais livres podem se desenvolver secundariamente à presença de citocinas inflamatórias e podem modular a produção de citocinas. O aumento da expressão da ciclo-oxigenase-2 foi identificada no revestimento sinovial, células mononucleares infiltradas, células como fibroblastos e em células endoteliais da membranas sinovial de indivíduos com desarranjo interno e osteoartrite (SEKI *et al.*, 2004). Isto poderia levar ao aumento da produção de prostaglandinas e leucotrienos. A inflamação parece desempenhar um papel importante em muitos indivíduos com dor na ATM (BOULOUX, 2009).

Sabe-se que o ácido hialurônico possui propriedades anti-inflamatórias como: remoção de espécies reativas de oxigênio, diminuição da concentração de citocinas inflamatórias, diminuição da permeabilidade vascular e inibição da migração de fagocitose por leucócitos polimorfonucleares (HIROTA, 1998).

Citocinas pró-inflamatórias TNF - alfa, IL - 1 beta, IL - 6, IL - 8, e gama-interferon, foram encontrados em concentrações mais elevadas no tecido sinovial de pacientes com DTM em comparação com controles (SEKI *et al.*, 2004).

Radicais livres e espécies reativas de oxigênio são considerados como tendo importante papel no processo inflamatório. Evidências mostram a geração de ferro dependente de radicais livres e o desenvolvimento de proteínas sinoviais modificadas em ATMs sintomáticas (ZARDENETA, MILAM E SCHMITZ, 2000). Radicais livres e espécies reativas de oxigênio podem iniciar ou perpetuar a inflamação das articulações e contribuir para a destruição dos tecidos (BOULOUX, 2009).

Em conclusão, a fisiopatologia da dor e a limitação funcional em pacientes com DTM não é claramente compreendida. No entanto, o papel da inflamação neste processo tornar-se cada vez mais evidente. O processo inflamatório é uma complicada série de vias bioquímicas cujo objetivo final é a produção de dor,

limitação da função, e início de um processo de reparação. Este é um tema comum aplicável a todos os tecidos lesados. Diferentes mediadores inflamatórios foram identificados no fluido sinovial. Há evidências de que os níveis de alguns mediadores apresentam relação com dor, cronicidade, gravidade das alterações degenerativas e resposta ao tratamento. A etiologia de dor na ATM é multifatorial embora a via comum provavelmente envolva inflamação para muitos pacientes (BOULOUX, 2009).

2.3 RADICAIS LIVRES, ESTRESSE OXIDATIVO E SISTEMA DE DEFESA ANTIOXIDANTE

Radical livre é uma espécie química (átomo, íon ou molécula) que contém um número não pareado ou ímpar de elétrons na sua última camada, o que lhe confere alta reatividade (FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

A fonte mais comum de radicais livres em sistemas biológicos é o oxigênio. Tem sido sugerido que os radicais livres de oxigênio podem desempenhar papel na patogênese de doenças articulares degenerativas e que o estresse oxidativo pode ser um aspecto importante no mecanismo da disfunção temporomandibular (DTM) (KAWAI, LEE e KUBOTA, 2008). O radical superóxido (O_2^-) é formado após a primeira redução do O_2 , ocorre em quase todas as células aeróbicas e é produzido durante a ativação máxima de neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos. Apesar de ser considerado pouco reativo em soluções aquosas, tem sido observada lesão biológica secundária a sistemas geradores de O_2^- (seja enzimático, fagocítico ou químico).

O radical hidroperoxila (HO_2^{\cdot}) representa a forma protonada do radical superóxido, ou seja, possui o próton hidrogênio. Existem evidências de que o hidroperoxila é mais reativo que o superóxido por sua maior facilidade em iniciar a destruição de membranas biológicas. (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1990).

O radical hidroxila (OH^{\cdot}) é considerado o radical livre mais reativo em sistemas biológicos. A combinação extremamente rápida do OH^{\cdot} com metais ou outros radicais no próprio sítio onde foi produzido confirma sua alta reatividade. Assim, se o hidroxila for produzido próximo ao DNA e a este DNA estiver fixado um

metal, poderão ocorrer modificações de bases purínicas e pirimidínicas, levando à inativação ou mutação do DNA. Além disso, o hidroxila pode inativar várias proteínas (enzimas e membrana celular) ao oxidar seus grupos sulfidrilas (-SH) a pontes dissulfeto (-SS). Também pode iniciar a oxidação dos ácidos graxos polinsaturados das membranas celulares (lipoperoxidação) (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1986).

O Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2), apesar de não ser um radical livre pela ausência de elétrons desemparelhados na última camada, é um metabólito do oxigênio extremamente deletério, porque participa da reação que produz o OH. O H_2O_2 tem vida longa, é capaz de atravessar camadas lipídicas, pode reagir com a membrana eritrocitária e com proteínas ligadas ao Fe^{+++} . Assim, é altamente tóxico para as células e esta toxicidade pode ser aumentada de dez para mil vezes quando em presença de ferro. (EATON, 1991).

Oxigênio singlet (1O_2) é a forma excitada de oxigênio molecular e não possui elétrons desemparelhados em sua última camada. O 1O_2 tem importância em certos eventos biológicos, mas poucas doenças foram relacionadas à sua presença (HALLIWELL, GUTTERIDGE e ROLE, 1990).

Reações de redução implicam em ganho de elétrons, e as de oxidação, em perda de elétrons. Os radicais livres são formados em um cenário de reações de óxido-redução, isto é, ou cedem o elétron solitário, oxidando-se, ou recebem outro, reduzindo-se. Portanto, os radicais livres ou provocam ou resultam dessas reações de óxido-redução (FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

O termo estresse oxidativo é utilizado para designar qualquer condição que resulta no acúmulo de radicais livres em um tecido (PARKINSON, 1995). Os radicais livres são extremamente reativos devido a sua particular configuração molecular. Apesar de radicais de oxigênio livre participarem em muitos processos fisiológicos, podem ser muito prejudiciais para os tecidos quando a sua ação é descontrolada (PARKINSON, 1995; BLAKE *et al.*, 1990). É sabido que as espécies reativas de oxigênio, incluindo os radicais livres, tais como ânion superóxido (O_2^-) e radical hidroxila (HO^\cdot), são moléculas altamente reativas normalmente geradas durante a respiração celular e metabolismo normal. Em condições fisiológicas normais, os radicais livres podem também funcionar como ativadores de moléculas envolvidas na função celular, como por exemplo, a transmissão de sinal de várias expressões de genes. O excesso de radicais livres em um tecido contribui para uma condição patológica por danificar as moléculas extracelulares e intracelulares, bem como a

ativação excessiva de processos celulares, tais como o volume da matriz extracelular, danos ao DNA, desnaturação da proteína, ou a oxidação de lipídios (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1999). As reações oxidativas prejudiciais podem ocorrer no organismo e serem removidas mediante mecanismos antioxidativos tanto enzimáticos como não enzimáticos. Há condições em que o aumento de oxidantes e a diminuição de antioxidantes não pode ser prevenida e em consequência ocorre um desequilíbrio do estado oxidativo levando ao desenvolvimento do estresse oxidativo, o qual tem sido implicado em muitas desordens (EREL, 2004; FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

O estudo sobre os mecanismos de lesão oxidativa, tem progressivamente confirmado a ação catalítica dos metais nas reações que levam a estas lesões. O ferro é o metal pesado mais abundante no organismo e está biologicamente mais capacitado para catalisar as reações de oxidação de biomoléculas (AUST e MILLER, 1991).

Todos os componentes celulares são susceptíveis à ação dos radicais livres, porém a membrana é um dos mais atingidos em decorrência da peroxidação lipídica, que é a oxidação dos ácidos graxos polinsaturados das membranas celulares que acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas celulares (MELLO, HOFFMAN e MENEHINI, 1983). Consequentemente, há perda da seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas, como as enzimas hidrolíticas dos lisossomos, e formação de produtos citotóxicos (como o malondialdeído - MDA), culminando com a morte celular (HERSHKO, 1989). A lipoperoxidação também pode estar associada aos mecanismos de envelhecimento, de câncer e à exacerbação da toxicidade de xenobióticos, que são compostos estranhos ao organismo humano que podem causar uma série de danos à saúde, uma vez que apresentam ação tóxica sobre nossas células (SHAN, AW e JONES, 1990). Assim como na formação dos radicais livres, nem sempre os processos de lipoperoxidação são prejudiciais, pois seus produtos são importantes na reação em cascata a partir do ácido araquidônico (formação de prostaglandinas) e, portanto, na resposta inflamatória. Todavia, o excesso de tais produtos pode ser lesivo (ROSS e MOLDEUS, 1991). O radical hidroxila (OH^{\bullet}) é frequentemente reconhecido como a espécie iniciadora e a mais importante da lipoperoxidação. Entretanto, estudos recentes indicam que o ferro também desempenha papel determinante na iniciação

deste processo (MINOTTI e AUST, 1987; HORTON, RICE-EVANS e FULLER, 1989).

Em sistemas aeróbicos é essencial o equilíbrio entre agentes óxido-redutores (radicais livres) e o sistema de defesa antioxidante. Como vimos, os radicais livres são gerados endogenamente como consequência direta do metabolismo do O_2 e também em situações não fisiológicas, como a exposição da célula a xenobióticos que provocam a redução incompleta de O_2 (ROSS e MOLDEUS, 1991). O sistema de defesa antioxidante pode agir em duas linhas. Uma delas atua como detoxificadora do agente antes que ele cause lesão. Esta linha é constituída por glutathiona reduzida (GSH), superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutathiona-peroxidase (GSH-Px) e vitamina E. A outra linha de defesa tem a função de reparar a lesão ocorrida, sendo constituída pelo ácido ascórbico, pela glutathiona-redutase (GSH-Rd) e pela GSH-Px, entre outros. Com exceção da vitamina E (a-tocoferol), que é um antioxidante estrutural da membrana, a maior parte dos agentes antioxidantes está no meio intracelular (ROSS e MOLDEUS, 1991). A Vitamina E é o antioxidante lipossolúvel que atua bloqueando a etapa de propagação da peroxidação lipídica dos ácidos graxos poliinsaturados das membranas e lipoproteínas além de interceptar o radical hidroxila.

A Vitamina C ou ascorbato, ou ácido ascórbico é essencial ao homem, pois não pode ser sintetizado a partir da glicose que é seu precursor, como ocorre em plantas e na maioria dos animais. Atua eficientemente sobre o radical superóxido, peróxido de hidrogênio, hipoclorito, radical hidroxila e peroxil. O ascorbato pode atuar diretamente nas membranas celulares, por impedir a iniciação da peroxidação lipídica ou indiretamente por regenerar a vitamina E, que atua como antioxidante na face lipofílica da membrana (BARREIROS, DAVID e DAVID, 2006).

A glutathiona reduzida (GSH, L-g-glutamyl-L-cisteinil-glicina) está presente na maioria das células e é o tiol (-SH) mais abundante no meio intracelular (MEISTER e ANDERSON, 1983). Sua capacidade redutora é determinada pelo grupamento SH, presente na cisteína. A GSH pode ser considerada um dos agentes mais importantes do sistema de defesa antioxidante da célula, protegendo-a contra a lesão resultante da exposição a agentes como íons ferro (GALLEANO e PUNTARULO, 1995), oxigênio hiperbárico, ozona, radiação e luz ultravioleta. Além disto, diminui a suscetibilidade à lesão renal decorrente da isquemia e reperfusão;

atua como transportadora e reservatório da cisteína, e participa da detoxificação de agentes químicos e da eliminação de produtos da lipoperoxidação. Ainda, é requerida para a síntese de DNA, de proteínas e de algumas prostaglandinas (DENEKE e FANBURG, 1989). Quando comparado ao grupo controle, o nível de GSH está aumentado em pacientes com diabetes melito tipo II tratados com sulfoniluréia; é possível que isto se relacione com a disponibilidade de grupamentos-SH presentes no medicamento (MATSUBARA *et al.*, 1992). Após exposição da GSH ao agente oxidante, ocorre sua oxidação a GSSG (glutathiona oxidada). A recuperação da GSH é feita pela enzima GSH-Rd (Glutathiona Redutase), uma etapa essencial para manter íntegro o sistema de proteção celular (GILBERT e MC LEAN, 1990). Habitualmente, a reserva intracelular de GSH-Rd é alta e somente uma grave deficiência desta enzima resultará em sinais clínicos. A GSH-Rd é uma flavoproteína dependente da nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato reduzida (NADPH) e, portanto, também dependente da integridade da via das pentoses. Em condições de diminuição do fornecimento de NADPH, como no jejum e na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) há prejuízo da função da GSH-Rd. A Glutathiona Peroxidase (GSH-Px) catalisa a redução do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e peróxidos orgânicos para seus correspondentes alcoóis à custa da conversão da GSH a GSSG (SHAN, AW e JONES, 1990).

A catalase é uma hemoproteína citoplasmática que catalisa a redução do H_2O_2 a H_2O e O_2 . É encontrada no sangue, medula óssea, mucosas, rim e fígado. Sua atividade é dependente de NADPH. A suplementação de catalase exógena previne a oxidação da GSH mediada pelo H_2O_2 , em eritrócitos humanos normais (SCOTT *et al.*, 1991) e também inibe as lesões oxidativas do DNA de timo de carneiros submetidos à sobrecarga de Fe^{+++} . Em modelo de estresse oxidativo decorrente de agressão térmica, os eritrócitos exibem diminuição da atividade da catalase durante o processo hemolítico termodependente (HATHERILL, TILL e WARD, 1991).

A Superóxido-dismutase (SOD) corresponde a uma família de enzimas com diferentes grupos prostéticos em sua composição. Nos sistemas eucariontes existem duas formas de SOD. A forma SOD-cobre-zinco está presente principalmente no citosol, enquanto que SOD-manganês está localizada primariamente na mitocôndria. Esta enzima também tem papel antioxidante, já que catalisa a dismutação do radical

superóxido em H_2O_2 e O_2 , na presença do próton H^+ . Durante o processo hemolítico decorrente de agressão térmica, os glóbulos vermelhos humanos e bovinos exibem queda da atividade SOD. A adição desta enzima também protege o DNA de lesões provocadas pela sobrecarga de Fe^{+++} (ACHARYA *et al.*, 1991).

Além dos antioxidantes citados, a vitamina E confere proteção à membrana celular por atuar como quelante dos oxidantes produzidos durante a lipoperoxidação. É um importante antioxidante lipofílico, mas esta função poderá estar limitada em situações de sobrecarga de ferro. O β -caroteno interage com os radicais livres especialmente quando ocorrem baixas tensões de O_2 , enquanto que a vitamina E se mostra mais eficiente quando há altas tensões de O_2 no meio. A vitamina C, ou ascorbato, é um antioxidante hidrossolúvel que pode neutralizar diretamente os radicais livres; porém, pode funcionar como pró-oxidante quando em dose elevada, ou quando exposta a metal, levando à lipoperoxidação (ROSS e MOLDEUS, 1991). Ao lado dos antioxidantes vitamínicos disponíveis em medicamentos, destacam-se também os derivados tióis, entre eles a N-acetilcisteína e mercaptopropionilglicina (MGP). Tais derivados são antioxidantes sintéticos que contêm o grupo $-\text{SH}$ em sua composição. A capacidade antioxidante da N-acetilcisteína foi demonstrada pela melhora da complacência pulmonar, mas não da sobrevivência, de pacientes com síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) que receberam a droga endovenosa (KOLLEF e SHUSTER, 1995).

Com relação ao Estresse Oxidativo, na inativação de um agente oxidante ocorre produção de GSSG e depleção de GSH. Em situações em que o sistema de óxido-redução está íntegro, haverá recuperação da GSH. Entretanto, em condições de excesso de agentes oxidantes e/ou deficiência do sistema protetor, haverá desequilíbrio entre o consumo de GSH e a produção de GSSG, o que caracteriza o estresse oxidativo. Assim, a magnitude do estresse oxidativo pode ser monitorada pela razão GSSG/GSH. O excesso de GSSG resulta em ambiente mais oxidante, que favorece a formação de pontes dissulfeto ($-\text{SS}-$) nas proteínas portadoras de grupamento tiol ($-\text{SH}$). As pontes dissulfeto oxidam estas proteínas, com prejuízo de suas funções. Esta oxidação é reversível devido à ação de compostos antioxidantes, como a GSH (GILBERT e MC LEAN, 1990).

2.4 DOENÇAS RELACIONADAS A ESPÉCIES REATIVAS DE O₂

Existem evidências de que os radicais livres possam estar envolvidos em diversas doenças. No câncer, o estresse oxidativo pode ativar os fatores de crescimento, citocinas inflamatórias, quimiocinas, moléculas reguladoras do ciclo celular, e as moléculas de anti-inflamatórios. Como o estresse oxidativo ativa vias inflamatórias que levam à transformação de uma célula normal em célula tumoral. As observações sugerem que o estresse oxidativo, inflamação crônica e câncer estão intimamente ligados (REUTER *et al.*, 2010) .

As doenças pulmonares associadas aos radicais livres são: enfisema, displasia broncopulmonar, pneumoconiose, toxicidade por bleomicina, paraquat, butilidroxitolueno, fibras minerais e fumo, asma e SARA (BAST, HAENEN e DOELMAN, 1991). Nesta última síndrome, a origem dos radicais livres parece estar relacionada à ativação neutrofílica . Está bem documentado que, após a chegada dos neutrófilos no interstício pulmonar, a ativação destas células gera radical superóxido, que lesa diretamente a membrana das células intersticiais e do endotélio. Como consequência, ocorre lesão tissular progressiva, pois o neutrófilo ativado também libera enzimas proteolíticas que degradam a elastina do arcabouço pulmonar (CRYSTAL, 1991). A gravidade da SARA secundária à hiperoxia depende do grau e do tempo da exposição ao O₂. Há fortes indícios de que a formação do edema pulmonar seja resultante da produção exagerada de peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e superóxido pelos neutrófilos (BOVERIS *et al.*, 1986).

O envelhecimento também é um evento que pode estar relacionado com os radicais livres. A teoria dos radicais de oxigênio, desenvolvida por Harman (1956), propunha que o envelhecimento poderia ser secundário ao estresse oxidativo, que levaria a reações de oxidação lipídica, proteica, e com o DNA, que desencadeariam alterações lentas e progressivas dos tecidos e do código genético (NOHL, 1993). Doenças frequentes na velhice e já consagradas como consequentes ao estresse oxidativo são a doença de Parkinson (RAY *et al.*, 2014), acidente vascular cerebral onde há falha ou consumo excessivo de defesas antioxidantes, doença de Alzheimer e artrite reumatoide quando há produção de O₂⁻, H₂O₂ e HClO por células fagocíticas ativadas (ALIEV *et al.*, 2013). Na esclerose múltipla ocorre a destruição das bainhas de mielina e oligodendrócitos, bem como neurodegeneração

associados com enorme estresse oxidativo e lesão mitocondrial. Há uma perturbação estrutural da célula, as hemácias tornam-se mais susceptíveis à ação dos radicais livres (LASSMANN, 2013). No Diabetes mellitus ocorre oxidação anormal de substratos ou mudanças na concentração de oxigênio (VASCONCELOS *et. al.*, 2007). No olho, a peroxidação lipídica foi reportada ao desempenhar um papel importante em doenças oculares degenerativas (degeneração macular relacionada com a idade, cataratas, glaucoma, retinopatia diabética). Na verdade, tecidos oculares são propensos a danos causados por espécies reativas de oxigênio devido ao estresse da exposição constante dos olhos à luz solar, ao oxigênio atmosférico e produtos químicos ambientais (NJIE-MBYE *et al.*, 2013).

A origem da aterosclerose é incerta, porém a teoria corrente é que o início da lesão seja no endotélio por mecanismo hemodinâmico. Nesta lesão há afluxo de macrófagos; quando ativados, liberam radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e enzimas hidrolíticas. Estes produtos, além de lesar células vizinhas, estimulam a proliferação de músculo liso subendotelial. A lesão pode ser exacerbada pela fumaça do cigarro que, por ser rica em ferro, catalisa a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Tal oxidação estimula a internalização de colesterol nos macrófagos, os quais, conseqüentemente se convertem em células espumosas, contribuindo para a formação da placa de ateroma (HALLIWELL E GUTTERIDGE, 1990).

2.5 BIOMARCADORES E AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

Os biomarcadores têm características passíveis de avaliação e mensuração, como indicadores de processos biológicos normais, processos patogênicos ou de resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica. Como tal, refletiriam mudanças em sistemas biológicos relacionadas à exposição ou aos efeitos de xenobióticos, ou outros tipos de fatores (aqui incluiríamos aqueles relacionados a doenças). Eles podem ser classificados como biomarcadores: de exposição, de efeito e de susceptibilidade (ZWAR *et al.*, 1999). Deve existir uma relação bem estabelecida entre a concentração do biomarcador e a exposição ao agente, ao dano induzido e à susceptibilidade pesquisada (VASCONCELOS *et. al.* 2007).

As macromoléculas reagem com espécies reativas de oxigênio com a produção de diversos marcadores de dano oxidativo, que podem ser identificados em sangue humano, entre outros fluidos biológicos. Os marcadores para a peroxidação lipídica são o malondialdeído (MDA), produto secundário da peroxidação lipídica, o hidroxinonenal (HNE), produto majoritário da oxidação de ácidos graxos polinsaturados (PETERSEN e DOORN, 2004), e o F2-isoprostanos, também produtos secundários da peroxidação lipídica, quimicamente estáveis, podendo inclusive ser dosados na urina, cuja estabilidade é a razão pela qual a sua quantificação desperta interesse, com o aparecimento de muitos protocolos para sua análise. Além disso, são produtos específicos da peroxidação lipídica, estão presentes em quantidades detectáveis em todos os fluidos biológicos e tecidos, sua formação aumenta drasticamente em modelos animais de dano oxidativo, são modulados pelo estado antioxidante e seus níveis não são afetados pelo conteúdo de lipídios da dieta (ROBERTS e MORROW, 2000).

O conteúdo carbonílico (grupo carbonila) de proteínas é amplamente utilizado como marcador de dano oxidativo em proteínas, sob condições de estresse oxidativo (VASCONCELOS et al., 2007).

Outros marcadores de danos em macromoléculas são 8-hidroxi-desoxinucleotídeos (8-OH-dG) e suas bases livres (8-hidroxiguanina), os quais servem para avaliar o dano oxidativo em DNA (MCCALL e BALZ, 1999).

Os métodos mais utilizados para aferição indireta dos radicais livres e, conseqüentemente, das lesões oxidativas, são os espectrofotométricos e cromatométricos que medem a atividade enzimática (SOD), catalase, GSH-Px e GSH-Rd e/ou a concentração de tripeptídeos (GSH, GSSG) e aldeídos (MDA). Estas medidas podem ser realizadas em tecidos, sangue e outros fluidos. A lipoperoxidação de membranas é habitualmente monitorada pelo método do MDA (malondialdeído) e o estresse oxidativo, por dosagens de GSSG e/ou pelo cálculo da razão GSSG/GSH. (FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

Os eventos moleculares subjacentes às doenças da ATM são mal compreendidos. Recentemente análises bioquímicas do conteúdo do fluido sinovial oferecem novos conceitos para serem considerados na fisiopatologia das doenças da ATM. O líquido sinovial da ATM tem sido analisado devido à presença de vários mediadores e radicais livres que podem ser usados como marcadores de doenças da articulação. Tem sido relatado que a fonte de inflamação dentro da ATM a qual

pode consequentemente gerar dor e disfunção pode estar relacionada com o acúmulo de radicais livres (TAKAHASHI *et al.*, 1996).

Os exames moleculares são o método mais utilizado nas pesquisas e de estresse oxidativo da ATM. Em resposta a mediadores inflamatórios ou excessivo estresse mecânico, condrócitos produzem níveis anormais de compostos de oxigênio reativo, que geralmente são produzidos por células do sistema imunológico durante defesa do hospedeiro (UENO *et al.*, 2011). Em algumas condições inflamatórias, quando há superprodução de compostos de oxigênio reativo, há uma deficiência de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, de modo que, o estresse oxidativo pode causar danos ao DNA e morte celular por apoptose (HECQUET e MALIK, 2009). Em fluido sinovial de pacientes com DTMs degenerativas, a redução da viscosidade do líquido sinovial pode ser devido à alteração estrutural oxidativa do ácido hialurônico. Ueno *et al.* (2011) mostraram que o estresse oxidativo do H_2O_2 e o acúmulo de ácido hialurônico induzem apoptose e suprimem a proliferação e função condrogênica na ATM.

A saliva total é um fluido aquoso e transparente produzido e secretado pelas glândulas salivares diretamente na cavidade bucal. É constituída também por microorganismos, células epiteliais descamativas, leucócitos e um exudato proveniente do sulco gengival (THOMADAKI *et al.*, 2011). A água entra em grande proporção, 98%, e serve para manter úmidas a mucosa bucal e as superfícies dos dentes, ao mesmo tempo em que é o solvente geral das substâncias do meio bucal (SPIELMANN e WONG, 2011).

O fluido gengival presente na saliva contém biomarcadores que são medidores e quantificadores de parâmetros biológicos, derivados da circulação sanguínea, o que tem propiciado um crescente interesse no uso da saliva humana para diagnosticar e monitorar doenças como alternativa ao uso de amostras de sangue, pois tratar-se de um método não invasivo, livre de estresse e cuja coleta não apresenta custo elevado (ACEVEDO, 2010; GRANGER *et al.*, 2007; SOTILLO *et al.*, 2011; SPIELMANN e WONG, 2011; THOMADAKI *et al.*, 2011). Biotecnologias emergentes tem expandido uma série de diagnósticos para o sistema fisiológico com base na saliva da cavidade oral, pois, as maiorias dos componentes encontrados no sangue também estão presentes na saliva (SPIELMANN e WONG, 2011).

Atualmente biomarcadores salivares são válidos como medidores para diagnosticar a gravidade da dor, elucidar os mecanismos da mesma, proporcionar

base para a detecção precoce da dor e degeneração, bem como um potencial alvo terapêutico para a progressão dos distúrbios da ATM. A 8- hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) e o malondialdeído (MDA), produto da oxidação do DNA, podem ser facilmente avaliados à partir da saliva. Deficiências no sistema de defesa antioxidante levarão ao aumento na concentração de biomarcadores para estresse oxidativo tais como a 8-OHdG, o MDA e Status Antioxidante Total tanto em soro quanto na saliva. Os níveis aumentados destes produtos da oxidação estão relacionados a níveis mais altos de intensidade da dor (SOTILLO *et al.*, 2011).

2.6 GERAÇÃO DE RADICAIS LIVRES, ETRESSE OXIDATIVO E DTM

Espécies reativas de oxigênio podem ser geradas na ATM pelas seguintes vias (1) lesão mecânica direta, (2) hipóxia-reperfusão e (3) o catabolismo de ácido araquidônico articular para os tecidos (KAWAI, LEE e KUBOTA, 2008).

Quando a pressão intra-articular sobe acima de 40 mmHg, ultrapassa a pressão arteriolar periférica podendo causar hipoxia temporária seguida pela reoxigenação após cessação de apertar (NITZAN, 1994). É certamente razoável especular que as tensões físicas que impactam os tecidos vasculares da ATM em condições anormais (ou seja, o deslocamento do disco articular) podem exceder em muito a magnitude da pressão de perfusão capilar destes tecidos. Portanto, o modelo de hipoxia-reperfusão pode ser viável para a produção de espécies reativas de oxigênio devido a pressões intra-articular inadequadas. Com o aumento de hipoxia, as populações de células locais sofrem mudanças no metabolismo que podem levar à produção de espécies reativas de oxigênio quando a perfusão é restabelecida. Quando a articulação sofre relaxamento e os tecidos articulares são reperfundidos, xantina oxidase pode reagir com hipoxantina ou xantina acumulada na presença de oxigênio para formar o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) (KAWAI, LEE e KUBOTA, 2008).

O catabolismo de ácido araquidônico leva à produção de PGE2 (prostaglandina E2) e LTB4 (leucotrieno B4) nos tecidos articulares estimulando mastócitos e leucócitos a produzirem uma variedade de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres. Citocinas são peptídeos hormonais que podem evocar fortes

respostas celulares, são moléculas extremamente potentes que normalmente exercem atividade biológica. As citocinas implicadas na doença articular degenerativa são interleucina- 1β (IL- 1β), fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) (MILAM, ZARDENETA e SCHMITZ, 1998).

A hemoglobina, depositada em tecido articular por microsangramento (hemorragia focal do trauma por tensão mecânica nos tecidos vascularizados ou extravasamento de eritrócitos em tecido vascularizado inflamado da ATM), libera ferro após o sangramento e fornece um grupo heme reativo que pode catalisar a formação de radicais hidroxila extremamente reativos. A hemoglobina obtida por meio de artrocentese em pacientes com ATMs sintomáticas fornece fonte de ferro suficiente para catalisar a formação de radicais livres *in vitro* na presença de H₂O₂ (MILAM, ZARDENETA e SCHMITZ, 1998).

O estresse oxidativo também é considerado como tendo efeito importante em processos como a osteoartrite, deslocamento do disco, desarranjo interno, e outros (NITZAN *et al.*, 2002). Espécies reativas oxidantes nas articulações podem inibir a biossíntese de ácido hialurônico e promover a sua degradação, causando sua acentuada redução no fluido sinovial e resultando em perda da viscosidade (NITZAN, 2001). Tanto a inibição da síntese de ácido hialurônico como a ativação de proteases que degradam a matriz extracelular da cartilagem articular tem sido causadas pelo O₂^{•-}. Espécies reativas de oxigênio geradas pelos sinoviócitos, condrócitos e células inflamatórias tem sido implicadas na iniciação e progressão da DTM. O radical HO[•] pode ser crítico na ATM doente. O HO[•] tem forte reatividade na membrana lipídica e à peroxidação lipídica associada a perturbações da função celular (HALLIWELL e CHIRICO, 1993).

A hemoglobina é um potente agente inflamatório e quando depositada dentro da articulação pode provocar uma intensa resposta inflamatória que pode levar a destruição do osso e da cartilagem. Há evidências de que em tecidos vascularizados da ATM, como o tecido retrodiscal, microsangramentos poderiam proporcionar uma fonte de ferro redox-ativo, que pode catalisar a formação de radicais livres extremamente reativos (hidroxila), os quais podem danificar ou destruir colágenos, fibronectinas, elastina, laminina, ácido hialurônico e proteoglicanos (WILLMORE e TRILGS, 1991), resultando num substancial enfraquecimento dos tecidos afetados. Se os tecidos retrodiscais são afetados desta forma, o apoio que prestam ao disco articular pode ser significativamente

comprometido (MILAM, ZARDENETA e SCHMITZ, 1998). Este efeito combinado com outras alterações no fluido sinovial podem contribuir para o deslocamento do disco articular (DE BONT *et al.*, 1986). Em resumo, a presença de hemoglobina desnaturada na ATM pode contribuir para a progressão da doença degenerativa na ATM. Estudos anteriores e observações clínicas demonstraram que a hemoglobina prolonga e intensifica inflamação no tecido sinovial e que radicais hidroxila podem danificar a matriz extracelular vital, moléculas, componentes de fluidos sinoviais e células, culminando com doença articular degenerativa (MILAM, ZARDENETA e SCHMITZ, 1998).

Conceitos atuais revelam que dor e disfunção na ATM dependem mais da capacidade de adaptação dos pacientes do que da posição do disco (AGHABEIGI *et al.*, 1993). Alterações na pressão, no conteúdo do líquido sinovial e mudanças bioquímicas exercem influência na patogênese da DTM (GÜVEN *et al.*, 2007). A análise bioquímica do conteúdo do líquido sinovial oferece novos conceitos a serem considerados na fisiopatologia das doenças da ATM. A fonte de inflamação dentro da ATM, a qual pode posteriormente causar dor e disfunção pode estar relacionada com o acúmulo de radicais livres que pode promover inflamação crônica levando a mais dano aos tecidos e dor (MILAM, ZARDENETA e SCHMITZ, 1998).

Estudo realizado por Etoz *et al.* (2012), verificou que a capacidade antioxidante total do líquido sinovial em pacientes com DTM e dor foi significativamente inferior a encontrada em pacientes com DTM, dor e deslocamento do disco articular sem redução. Contudo os níveis de Estado Oxidante Total foi semelhante para os dois grupos. A capacidade antioxidante local mostrou-se diminuída com a piora do estágio da condição clínica.

Sotillo *et al.* (2011) realizaram estudo piloto para verificar a associação entre a dor presente nas desordens temporomandibulares e aumento do estresse oxidativo. Para isso mediram biomarcadores presentes em saliva e sangue. Tanto níveis salivares quanto séricos de biomarcadores para o estresse oxidativo, incluindo 8-hidroxideoxiguanosina (8 OHdG), malondialdeído (MDA) e capacidade antioxidante total foram comparados em pacientes com DTM /dor leve, DTM/dor severa e controles saudáveis. Níveis mais altos em saliva e sangue tanto de 8-OHdG como de MDA, bem como a diminuição nas concentrações da capacidade antioxidante total estavam relacionados com escores mais altos de intensidade da dor. A diminuição da capacidade antioxidante total encontrada entre os indivíduos

com DTM e dor pode ser indicativo de desequilíbrio total de antioxidantes, devido aos mecanismos da dor. O resultado mostrou que tanto níveis séricos quanto salivares do estresse oxidativo foram significativamente diferentes entre pacientes com DTM e dor e os pacientes sem dor.

Estudo realizado por Basi *et al.* (2012) para determinar a relação entre biomarcadores e disfunção temporomandibular com presença de dor em músculo e articulação, realizou coleta de sangue, coleta de líquido sinovial e biopsia do músculo masseter. Os resultados mostraram que os níveis F2-isoprostano (F2i) foram significativamente reduzidos em amostras do músculo masseter na DTM com dor em relação aos controles. Além disso, a concentração de F2i foi associada com a intensidade da dor na articulação e dentro do músculo, sugerindo que o estresse oxidativo contribui para a dor em pacientes com DTM dolorosa.

Estudo realizado por Etoz *et al.* (2009) para verificar em sangue, a associação da capacidade antioxidante total e do estado oxidante total com a percepção de dor em pacientes com dor miofascial, verificou que não houve diferença significativa para os valores do estado oxidante entre os grupos. A capacidade antioxidante total foi significativamente menor no grupo com dor miofascial do que nos controles e houve correlação positiva entre limiar de dor à pressão e a capacidade antioxidante total entre os grupos indicando uma associação entre a condição antioxidante sistêmica e a percepção à dor.

Richards *et al.* (2004) avaliaram em sangue, o estresse oxidativo em indivíduos com disfunção temporomandibular, também portadores de síndrome da fadiga crônica e encontraram associação entre níveis aumentados de estresse oxidante e radicais livres total com a dor nos músculos da mastigação nestes pacientes.

3 OBJETIVO

O objetivo do trabalho foi verificar alterações no estado oxidativo em indivíduos com disfunção temporomandibular e dor através de análise salivar.

4 MÉTODO

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná com parecer de número 280.049. Os indivíduos participantes e seus responsáveis legais (quando menor de idade) foram convidados a participar da pesquisa e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, autorizando a participação voluntária na pesquisa.

4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Participaram deste estudo 60 indivíduos divididos em dois grupos, com idades entre 10 e 60 anos. Um grupo com DTM/dor formado por 30 indivíduos e um grupo sem DTM/dor formado por 30 indivíduos. A amostra foi pareada por gênero e idade.

O grupo DTM/dor foi formado por indivíduos selecionados do Centro de Diagnóstico e Tratamento da Articulação Temporomandibular e Alterações Dento Faciais Funcionais (CDATM) da Universidade Tuiuti do Paraná em Curitiba. O grupo sem DTM/dor foi formado por 30 alunos e funcionários da Universidade Federal do Paraná.

Os critérios para inclusão dos indivíduos da amostra foram:

- a) queixa de dor localizada na ATM e/ou nos músculos mastigatórios com percepção geral da dor provocada pela DTM de intensidade leve, moderada ou severa, de acordo com a escala visual analógica.

Os critérios de exclusão dos indivíduos da amostra foram:

- a) presença de outras doenças locais e/ou desordens sistêmicas
- b) uso de medicação anti-inflamatória, analgésica e/ou relaxante muscular vitamina C e /ou vitamina E,
- c) consumo de tabaco.

4.3 EXAME CLÍNICO

O exame clínico foi realizado por um único examinador, especialista em DTM e Dor Orofacial no ambulatório de atendimento do CDATM na Universidade Tuiuti do Paraná. Os participantes foram previamente avaliados através do questionário *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (RDC/TMD - Eixo I), validado para pesquisa e diagnóstico em Disfunção Temporomandibular para estabelecer a presença e os padrões de DTM. Foram avaliados os seguintes aspectos:

- a) Localização da dor;
- b) Presença de desvios durante a movimentação mandibular;
- c) Extensão do movimento de abertura bucal com e sem dor utilizando um paquímetro;
- d) Presença de ruídos articulares que podem ser: estalido, que é um ruído distinto, de duração rápida e muito limitada, com começo e final nítidos, que geralmente soa como um “estalido”; crepitação grosseira que é um ruído contínuo, por um longo período durante o movimento, não é rápido como um estalo, semelhante a osso esfregando em osso ou pedra contra pedra; crepitação fina que é um rangido fino e contínuo por um longo período durante o movimento de abertura ou fechamento podendo ser composto de vários barulhos simultâneos. Pode ser descrito como um ruído de algo se esfregando contra uma superfície áspera
- e) Excursões em lateralidade e protrusão mandibular;
- f) Presença e intensidade de dor articular, dor muscular intraoral e extraoral através de palpação. Para cada palpação o indivíduo escolheu um número que correspondesse à quantidade de dor (0= pressão sem dor, 1=dor leve, 2=dor moderada, 3=dor severa).

Para registrar a percepção geral da dor dos participantes foi utilizada a escala visual analógica (VAS) com valores de 0 mm (ausência de dor) a 100 mm (pior dor imaginável pelo indivíduo).

4.4 COLETA DA SALIVA

A coleta saliva total foi realizada em todos os participantes entre as 15h00 e 17h00. Os indivíduos foram previamente orientados para estarem em jejum pelo período de 2h antes da coleta bem como ter realizado a escovação dental também 2h antes da coleta que foi realizada durante 5 minutos de estimulação utilizando filme de parafina. Os indivíduos cuspiram a saliva em um recipiente estéril (Coletor Universal Estéril - J.PROLAB, 80 ml) e após a coleta o recipiente foi codificado e armazenado em isopor com gelo para ser transportado ao laboratório de Bioquímica Bucal do Programa de Pós-Grauação em Odontologia da UFPR para estocagem em até duas horas. Após a coleta as amostras foram congeladas a -20°C em freezer até a análise.

4.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA

4.5.1 *Reagentes*

Os reagentes o-dianisidina, sulfato de amônio e ferro (II) e Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-Carboxílico foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich® (São Paulo-Brasil). O Alaranjado de Xilenol PA (tetrassodico) foi adquirido da empresa Cloroquímica (Curitiba-Brasil).

4.5.2 *Determinação da capacidade antioxidante total (CAT)*

A CAT foi determinada pelo método de Erel (EREL, 2004) e todas as amostras foram avaliadas em duplicata. Uma aliquota de saliva de cada amostra foi

adicionada a uma solução contendo 75 mM de solução de Clark e Lubs (160 ml de KCl (75 mM) e 40 ml de HCl 37% (75 mM), pH final 1,8), 10 mM de o-dianisidina e 45 μM de $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Posteriormente foi realizada a leitura das amostras em leitor de microplaca a uma absorvância de 444 nm. Após a leitura foi adicionada uma alíquota de uma solução 7.5 μM de H_2O_2 , preparada na solução de Clark e Lubs, foi adicionada e após 4 minutos, uma nova leitura foi realizada. A curva padrão foi feita com Trolox em PBS (pH 7,4). Os resultados foram determinados mediante a diferença das leituras e expressos em mmol equivalente de Trolox./L.

4.5.3 *Determinação do estado oxidante total (EOT)*

O EOT foi determinado pelo método de Erel (EREL, 2004) e todas as amostras foram avaliadas em duplicata. Uma alíquota de saliva de cada amostra foi adicionada a uma solução contendo: 150 μM de xilenol, 140 μM de NaCl, 90 ml de H_2SO_4 25 μM e 10 ml de glicerol 1,35 M. Posteriormente foi realizada a leitura das amostras em leitor de microplaca a uma absorvância de 560 nm. Após a leitura foi adicionada uma alíquota de uma solução contendo: 5 mM de $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e 10 mM de o-dianisidina em 10 ml de H_2SO_4 25 mM. Após 4 minutos, uma nova leitura foi realizada. A curva padrão foi feita com H_2O_2 . Os resultados foram determinados mediante a diferença das leituras e expressos em $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$.

4.5.4 *Determinação do índice de estresse oxidativo (IEO)*

O IEO foi considerado como a proporção entre EOT e CAT (EREL, 2007). Para realizar o cálculo, a unidade do CAT foi trocada de mmol equivalente de Trolox /L para μmol equivalente de Trolox/L. O valor do IEO foi calculado da seguinte forma:

$$\text{IEO} = [\text{EOT} / \text{CAT}] \times 100$$

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram tabulados e submetidos ao teste *t de student* para comparação entre os grupos e o teste de correlação de Pearson. Foi utilizado o *software Statistical Package for Social Science* - SPSS 17.0 (IBM, Chicago, IL). O nível de significância adotado foi de 5%.

5 ALTERAÇÕES NO ESTADO OXIDATIVO SALIVAR EM INDIVÍDUOS COM DTM E DOR

Claudyane de Almeida¹, José Miguel Amenábar¹

1. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Estomatologia,. Curitiba, PR, Brasil.

Recebido do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

Endereço para correspondência:

Claudyane de Almeida

Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Paraná

Av. Pref. Lothário Meissner, 632 – Jardim Botânico

80210-170 Curitiba, PR.

E-mail: claudyanealmeida@hotmail.com

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As disfunções temporomandibulares são comuns na população em geral. Os radicais livres podem desempenhar um papel na patogênese de doenças articulares e o stress oxidativo é um aspecto importante no mecanismo das DTMs. O uso de novas biotecnologias permite utilizar a saliva como método diagnóstico. Este é o primeiro trabalho cujo objetivo foi verificar as alterações no estado oxidativo em indivíduos com disfunção temporomandibular e dor através de análise salivar.

MÉTODO: Participaram desta pesquisa 60 indivíduos, sendo 54 mulheres e 06 homens, com idades entre 10 e 60 anos. Empregou-se o questionário *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (RDC/TMD) para determinar a presença e o tipo de DTM e a escala visual analogia (EVA) para mensurar a percepção da dor provocada pela DTM. Foi realizado também a medição do estado oxidante total (EOT), da capacidade antioxidante total (CAT) e do índice de estresse oxidativo (IEO). O teste t e teste de correlação de Pearson foram utilizados, com nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS: A CAT nos indivíduos com DTM e dor mostrou-se significativamente reduzida ($p < 0,001$). Não houve diferença nos níveis de EOT ($p = 0,765$) entre os grupos. Como resultado disto, o IEO mostrou-se significativamente maior no grupo DTM e dor ($p = 0,011$). Não houve correlação entre os valores da EVA com CAT e EOT.

CONCLUSÃO: Dentro dos limites do presente estudo as alterações oxidativas parecem exercer influência na patogênese da dor nas DTMs.

Descritores: Articulação temporomandibular, Saliva, Radicais livres, Estresse oxidativo.

INTRODUÇÃO

As disfunções temporomandibulares (DTMs) são caracterizadas por alterações na cinesiologia mandibular, sons articulares e dor nas estruturas do sistema estomatognático¹. É uma condição comum e em aproximadamente 25% dos casos é relata dor flutuante e progressiva devido à presença de inflamação².

Processos inflamatórios dentro da articulação temporomandibular (ATM) aumentam a quantidade de radicais livres, já que podem atuar não só como fonte mas também perpetuantes³. Quando a capacidade dos mecanismos de limpeza dos radicais livres é insuficiente, ocorre a formação do estresse oxidativo que pode iniciar processos envolvidos na patogênese de muitas doenças inflamatórias⁴.

Líquido sinovial da ATM e sangue tem sido utilizados como meio para detectar a presença dos radicais livres e de marcadores de doenças da articulação^{5,6,7}. A composição salivar pode sofrer alterações em função dos estados fisiológico, nutricional e emocional do indivíduo. Como sua coleta é simples, de baixo custo e não invasiva, diversas propostas de diagnóstico através da saliva tem sido propostos⁸. A possibilidade de mensurar as alterações oxidativas na ATM através de exame salivar constitui-se numa alternativa aos métodos invasivos, no entanto, até o momento a literatura relata apenas um estudo piloto. Assim, este é o primeiro trabalho cujo objetivo buscou avaliar as alterações no estado oxidativo salivar nos indivíduos com DTM e dor.

MÉTODO

Aprovação Comitê de Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná. Todos os participantes ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Amostra

Participaram deste estudo 60 indivíduos divididos em dois grupos, com idades entre 10 e 60 anos. Um grupo com DTM/dor formado por 30 indivíduos e um grupo sem DTM/dor formado por 30 indivíduos. A amostra foi pareada por gênero e idade.

O grupo DTM/dor foi formado por 30 indivíduos selecionados do Centro de Diagnóstico e Tratamento da Articulação Temporomandibular e Alterações Dento Faciais Funcionais (CDATM) da Universidade Tuiuti do Paraná em Curitiba. O grupo semDTM/dor foi formado por 30 alunos e funcionários da Universidade Federal do Paraná. Os critérios para inclusão foram indivíduos que apresentassem queixa de dor localizada na ATM e/ou nos músculos mastigatórios, cuja percepção geral da dor provocada pela DTM fosse de intensidade leve, moderada ou severa, de acordo com a escala visual analógica. Os indivíduos foram questionados sobre condições gerais de saúde, ingestão de medicamentos e se eram fumantes.

Os critérios de exclusão dos indivíduos da amostra foram: presença de outras doenças locais e/ou desordens sistêmicas, o uso de medicação anti-inflamatória, analgésica e/ou relaxante muscular, vitamina C e /ou vitamina E, consumo de tabaco para evitar a elevação nos níveis de oxidantes induzidos pelo mesmo e estar em tratamento para DTM.

Exame Clínico

O exame clínico foi realizado por um único examinador, especialista em DTM e Dor Orofacial. Os participantes foram previamente avaliados através do questionário Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD), validado para pesquisa e diagnóstico em Disfunção Temporomandibular para estabelecer a presença e os padrões de DTM.

Para registrar a percepção geral da dor provocada pela DTM nos participantes, foi utilizada a escala visual analógica (VAS) com valores de 0mm (ausência de dor) a 100mm (pior dor imaginável pelo indivíduo).

Coleta da Saliva

A coleta saliva foi realizada em todos os participantes entre as 15h00 e 17h00. Os indivíduos foram previamente orientados para estarem em jejum pelo período de 2h antes da coleta bem como ter realizado a escovação dental também 2h antes da coleta que foi realizada durante 5 minutos de estimulação utilizando filme de parafina. Os indivíduos cuspiram a saliva em um recipiente estéril (Coletor Universal

Estéril - J.PROLAB, 80 ml) e após a coleta as amostras foram congeladas a -20°C em freezer até a análise.

Análise Bioquímica

A capacidade antioxidante total (CAT) foi determinada pelo método de Erel^{9,10}. Resumidamente, as reações dos radicais livres foram iniciadas com a produção do radical hidroxila (OH) pela reação de Fenton, e a velocidade da reação foi monitorada pela absorbância dos radicais dianisidina. Os resultados foram expressos em mmol equivalente de Trolox/L. O estado oxidante total (EOT) na saliva foi determinado pelo método de Erel¹¹, que é baseado na oxidação do íon ferroso para íon férrico na presença de várias espécies oxidativas em meio ácido e na determinação do íon férrico pelo laranja de xilenol. Os resultados foram expressos em $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$. Os métodos CAT e EOT de Erel são colorimétricos e automatizados e a precisão desse ensaio é excelente – menor que 3%^{12,13}. A proporção entre EOT e CAT foi considerada como o índice de estresse oxidativo (IEO)^{9,14,15}. Para realizar o cálculo, a unidade do CAT foi trocada de mmol equivalente de Trolox /L para μmol equivalente de Trolox /L, e o valor do IEO foi calculado da seguinte forma: $\text{IEO} = [(\text{EOT}, \mu\text{mol/L})/(\text{CAT}, \mu\text{mol equivalente de Trolox /L}) / 100]$.

Os reagentes o-dianisidina, sulfato de amônio e ferro (II) e Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-Carboxílico foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich® (São Paulo-Brasil). O Alaranjado de Xilenol PA (tetrassodico) foi adquirido da empresa Cloroquímica (Curitiba-Brasil).

As análises foram realizadas num espectrofotômetro (S-2000 UV-VIS, SP-Brasil) em duplicata e os resultados foram comparados ao grupo controle.

Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados e submetidos ao teste t para comparação entre os grupos e o teste de correlação de Pearson. Foi utilizado o *software Statistical Package for Social Science* - SPSS 17.0(IBM, Chicago, IL) O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Participaram 54 mulheres e seis homens, com idades entre 10 e 60 anos. De acordo com o RDC/TMD, todos os pacientes do grupo DTM/dor apresentaram artralgia e dor miofascial ou dor miofascial com limitação de abertura. Além disso, 15 indivíduos apresentaram também deslocamento do disco articular com redução.

Os níveis de CAT mostraram-se significativamente reduzidos no grupo com dor. Já o IEO estava aumentado. Não houve diferença nos níveis de EOT entre os grupos. A tabela 1 mostra a comparação entre os valores encontrados para os grupos com DTM e dor e grupo sem DTM e sem dor (tabela 1).

No que diz respeito à dor, a intensidade relatada pelos participantes foi de moderada a severa. Não houve correlação entre CAT e o EOS com a EVA.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos estudos tem relacionado o desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes com a patogênese das DTMs e de outras doenças^{16, 17,18}. O estresse mecânico sobre a ATM e sobre a musculatura mastigatória pode gerar radicais livres através de alguns mecanismos, desencadeando uma cascata de reações que podem exacerbar os danos aos tecidos, inflamação e dor¹⁶. A proposta do trabalho foi verificar se haviam alterações no estado oxidativo em indivíduos com DTM e dor e observamos que houve diferença nos níveis de CAT e IEO entre os grupos.

No exame de seleção da amostra encontramos maioria feminina. A literatura relata que as DTMs são mais comuns em mulheres¹⁹ numa proporção de 1:4²⁰. Durante os anos reprodutivos as mulheres experimentam uma maior frequência de distúrbios da ATM em relação aos homens, com início da dor geralmente após a puberdade²¹. Hormônios ovarianos modulam a dor em mulheres com DTM e alterações no nível de estrogênio levam a distúrbios da ATM por afetar os processos de remodelação óssea, alterando a matriz extracelular e o volume do osso²².

Todos os indivíduos do grupo DTM e dor foram diagnosticados concomitantemente com dor miofascial e artralgia de acordo com o RDC/TMD. As etiologias das dores articulares e musculares são diferentes e os processos biológicos que levam ao seu

desenvolvimento também. No entanto, alterações como deslocamento de disco ou artralgia sem envolvimento associado aos músculos da mastigação são raros²³. Por esse motivo a associação de dor articular e muscular são coexistentes na maioria dos indivíduos com DTM que procuram por tratamento. Este é o primeiro trabalho a comparar níveis de oxidantes e antioxidantes totais na saliva deste tipo de indivíduos. A saliva contém biomarcadores de parâmetros biológicos derivados da circulação sanguínea. Trata-se de um método não invasivo, livre de estresse e sua coleta não apresenta custo elevado^{8, 24,25}. Estudo piloto obteve associação entre dor para SOD e 8 OHdG e CAT tanto em sangue quanto em saliva²⁵. Outro estudo encontrou valores iguais de um biomarcador de processo oxidativo tanto em líquido sinovial quanto em sangue⁵.

As concentrações das diferentes espécies oxidantes podem ser medidas separadamente em laboratório, mas é demorado, trabalhoso e dispendioso além de exigir técnicas complicadas e apresentar efeitos oxidantes aditivos, por isso realiza-se a dosagem do estado oxidante total (EOT) de uma amostra. Optamos pelo método de Erel para analisar o EOT e a CAT por ser confiável, sensível, de custo não elevado e utilizar reagentes com vida longa. O método utilizado por Sotillo et al (2011) em estudo piloto para avaliar a CAT em saliva foi o TEAC (Trolox equivalent Antioxidant Capacity), desenvolvido por Miller et al (1993)²⁶ e transformado num kit comercial pela Randox Laboratories Ltd. (UK). Contudo, quando o ácido úrico está presente, ele influencia fortemente a CAT da amostra. Para resolver este problema, Erel (2004) relatou um novo método CAT em que a influência do ácido é muito menor. Os métodos CAT e EOT de Erel são colorimétricos e automatizados e de excelente precisão – menor que 3%²⁷.

Os níveis de CAT nos indivíduos com DTM e dor estavam diminuídos, enquanto que o EOT apresentou valores semelhantes ao grupo sem DTM. Como resultado disto, o IEO mostrou-se significativamente maior no grupo DTM e dor. A literatura mostra que a atividade da Superoxido Dismutase (SOD), uma enzima antioxidante, apresenta-se com valores progressivamente reduzidos de acordo com o avanço da DTM. Esta redução pode estar relacionada à capacidade insuficiente de limpeza dos radicais livres²⁸. No entanto, outro estudo encontrou no líquido sinovial níveis de SOD e lipoperoxidação aumentados, sugerindo que a produção aumentada dos radicais livres causa um aumento na geração de enzimas antioxidantes⁶.

Um trabalho que compara DTM com níveis de dor mostrou valores reduzidos para CAT, mas aumentados para 8-hydroxydeoxyguanosine e malondialdeído, associando os resultados à piora no estágio da doença e maior intensidade da dor²⁵. No presente estudo a intensidade da dor relatada pelos participantes foi de moderada a severa, contudo não houve correlação entre os valores da EVA com CAT e EOT.

Para Etoz et al(2012) a ocorrência da doença pode ser fortemente dependente da capacidade antioxidante da ATM pois encontraram níveis reduzidos de CAT em indivíduos que além da dor apresentavam deslocamento do disco articular sem redução⁷. Basi et al associaram a concentração de F2-isoprostano com a intensidade da dor na articulação e em músculo, sugerindo que o estresse oxidativo contribui para a dor em pacientes com DTM dolorosa⁵.

Por outra parte, Nitzan et al.(2002) propôs que o aumento no estresse oxidativo causado por radicais livres em uma ATM afetada pode causar desequilíbrio da defesa antioxidante local deteriorando a lubrificação desta articulação²⁹. Richards et al.(2004) avaliaram o stress oxidativo sanguíneo de indivíduos com disfunção temporomandibular portadores de síndrome da fadiga crônica e encontraram associação entre níveis aumentados de stress oxidante e radicais livres total com a dor nos músculos da mastigação nestes pacientes³⁰.

Acreditamos que a CAT reduzida sugere que o desequilíbrio nos mecanismos antioxidantes pode influenciar o mecanismo de dor nas DTMs havendo resposta insuficiente frente ao stress oxidante gerado pelos radicais livres. O EOT foi semelhante nos dois grupos sugerindo que alterações da CAT nas DTMs com dor possa ser considerado um fator mais determinante que a o stress oxidativo.

A utilização da saliva ao invés de líquido sinovial ou sangue pode ser uma alternativa menos invasiva para verificar as alterações oxidativas nos indivíduos com DTM e dor tanto para diagnóstico como alvo de potencial agente terapêutico.

Dentro dos limites do presente estudo alterações oxidativas parecem exercer influência na patogênese da dor nas DTMs. Sugerimos estudos futuros a fim de investigar a influência da CAT nos diferentes subgrupos de DTM bem como estudos

longitudinais para observar as alterações nos mecanismos oxidativos durante a progressão da DTM.

REFERÊNCIAS

1. Greene CS. The etiology of temporomandibular disorders: Implications for treatment. *J Orofacial Pain*. 2001;15(2):93-105.
2. Souza BT, Sayuri ML, de Liz PR, Rocha CP, Gavião MB. Temporomandibular disorders and bruxism in childhood and adolescence: Review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;73(3):299-314
3. Takahashi T, Kondoh T, Kamei K, Seki H, Fukuda M, Naga H et al. Elevated levels of nitric oxide in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 1996; 82(5):505–509
4. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. London: Oxford University Press, 2007.
5. Basi DL, Velly AM, Schiffman ELS, Lenton PA, Besspiata DA, Rankin AM, Hugues PJ, Swift JQ, Kehl LJ. Human temporomandibular joint and myofascial pain biochemical profiles: a case-control study. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2012;39(5):326–337.
6. Cai HX, Luo JM, Long X, Li XD. Free-radical Oxidation and Superoxide Dismutase Activity in Synovial Fluid of Patients with Temporomandibular Disorders. *Journal of Orofacial Pain*. 2006;20(1):53-58.
7. Etoz AO, Akçai H, Neselioglu S, Erel O, Alkan A. Total antioxidant capacity and total oxidant status of synovial fluids in patients with temporomandibular joint pain and dysfunction. *Clin Oral Invest*. 2012;16(6):1557-61.
8. Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis*. 2011;17(4):345-54.
9. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):319-322.
10. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37(2):112-9.

11. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
12. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hydrochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med.* 1993;12(2):257-62.
13. Ahn MR, Kumazawa S, Hamasaka T, Bang KS, Nakayama T. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. *J Agric Food Chem.* 2004;52(24):7286-92.
14. Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):656-7.
15. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int.* 2005;47(6):635-9.
16. Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP. Oxidative Stress and Degenerative Temporomandibular Joint Disease: A Proposed Hypothesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(2) 14-223.
17. Kawai Y, Lee MC, Kubota E. Oxidative stress and temporomandibular joint disorders. *Japanese Dental Science Review.* 2008; 44(2):145-150.
18. Filippin LN, Vercelino R, Marroni NP, Xavier RM. Redox Influence on the inflammatory response in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumat.* 2008;48(1):17-24.
19. Le Resche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Bio Med.* 1997;8(3)291-305.
20. Figueiredo VMG, Cavalcanti AL, Farias ABL, nascimento SR. Prevalência de sinais, sintomas e fatores associados em portadores de disfunção temporomandibular. *Acta Sci., Health Sci.* 2009;31(2):159-163.
21. Von Korff M, Dworkin SF, LeResche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain.* 1988;32(2): 173–83.

22. Okuda T, Yasuoka T, Nakashima M, Oka N. The effect of ovariectomy on the temporomandibular joints of growing rats. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1996;54(10):1201-1210.
23. Lobbezoo F, Drangsholt M, Peck C, Sato H, Kopp S, Svensson P. Topical review: new insights into the pathology and diagnosis of disorders of the temporomandibular joint. *J Orofac Pain.* 2004;18(3):181–191.
24. Acevedo, AC. Saliva and oral health. *Rev Assoc Med Bras.*2010;56(1):2.
25. Sotillo DR, Velly AM, Hadley M, Friction JR. Evidence of oxidative stress in temporomandibular disorders:a pilot study. *Journal of Oral Rehabilitation.* 2011;38(10); 722–728.
26. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. 1993; *Clin Sci.* 84(4):407- 412.
27. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol, Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(3):R431- 44.
28. Güven O, Tekin US, Durak I, Keller EE, Hatipoglu M. Superoxide Dismutase Activity in Synovial Fluids in Patients With Temporomandibular Joint Internal Derangement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(10):1940-1943.
29. Nitzan DW, Goldfarb A, Gati I, Kohen R.Changes in the reducing power of synovial fluid from temporomandibular joints with anchored disc. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60(7):735–740.
30. Richards RS, McGregor NR, Roberts TK. Association Between Oxidative Damage Markers and Self-Reported Temporomandibular Dysfunction Symptoms in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome.* 2004;12(3):45-61.

Tabela 1. Comparação dos valores de CAT, EOT, ESI e VAS entre indivíduos com DTM e dor e sem DTM e dor.

	DTM e Dor (n=30) média±DP	Sem DTM e Dor (n=30) média±DP	P
CAT	0,130 (±0,043)	0,264 (±0,047)	0,000
EOT	4,402 (±3,418)	4,671 (±3,234)	0,765
IEO(%)	4,2 (±5,4)	1,5 (±1,2)	0,011
EVA (mm)	6,677 (±1,536)	0	--

*p<0.05 (± desvio padrão)

CAT capacidade antioxidante total (resultados foram expressos em μmol equivalente de Trolox./L), EOT estado oxidante total (resultados expressos em μmol H_2O_2 /L), IEO índice de estresse oxidativo, EVA escala visual analógica.

6 CONCLUSÕES

a) Acreditamos que a CAT reduzida sugere que o desequilíbrio nos mecanismos antioxidantes pode influenciar o mecanismo de dor nas DTMs havendo resposta insuficiente frente ao stress oxidante gerado pelos radicais livres. O EOT foi semelhante nos dois grupos sugerindo que alterações da TAC nas DTMs com dor possa ser considerado um fator mais determinante que a o stress oxidativo.

b) A utilização da saliva ao invés de líquido sinovial ou sangue pode ser uma alternativa menos invasiva para verificar as alterações oxidativas nos indivíduos com DTM e dor tanto para diagnóstico como alvo de potencial agente terapêutico.

c) Dentro dos limites do presente estudo alterações oxidativas parecem exercer influência na patogênese da dor nas DTMs. Sugerimos estudos futuros a fim de investigar a influência da TAC nos diferentes subgrupos de DTM bem como estudos longitudinais para observar as alterações nos mecanismos oxidativos durante a progressão da DTM.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. ; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 6^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

ACEVEDO, A.C. Saliva and oral health. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n.1, p.2, 2010.

CHARYA, J.; PUNCHARD, N.A.; TAYLOR, J.A.; THOMPSON, R.P.H.; PEARSON, T.C. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. **Eur J Haematol**, v.47, n.4, p. 287-91, 1991.

AGHABEIGI, B.; HENDERSON, B.; HOOPER, C.; HARIS, M.. Temporomandibular joint synovial fluid analysis. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.31, n.1, p.15-20, 1993.

AHN, M.R.; KUMAZAWA, S.; HAMASAKA, T.; BANG, K.S., NAKAYAMA, T. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. **J Agric Food Chem**, v.52, n.24, p.7286-92, 2004.

ALIEV, G.; PRIYADARSHINI, M.; REDDY, V.P.; GRIEG, N.H.; KAMINSKY, Y.; CACABELOS, R.; ASHRAF, G.M.; JABIR, N.R.; KAMAL, M.A.; NIKOLENKO, V.N.; ZAMYATNIN, A.A.; BENBERIN, V.V.; BACHURIN, S.O. Oxidative Stress Mediated Mitochondrial and Vascular Lesions as Markers in the Pathogenesis of Alzheimer Disease. **Curr Med Chem**, 2013

ARIMA, T.; SVENSSON, P. Experimental Grinding in Healthy Subjects: A Model for Postexercise Jaw Muscle Soreness? **J. Orofacial Pain**, v.13, n.2, p.104-114, 1999.

AUST, S.D.; MILLER, D.M. Role of iron in oxygen radical generation and reactions. In Probst GS, Vodicknik MJ, Dorato MA (eds): New horizons in molecular toxicology: a symposium. **Lilly Research Laboratories Symposium/Molecular Toxicology** 1991; May, 29-34

AYCICEK, A.; EREL O.; KOCYIGIT, A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. **Pediatr Int.**, v.47, n.6, p.635-9, 2005.

AYCICEK A, EREL O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. **J Pediatr (Rio J)**. 2007;83(4):319-322.

BARBOSA, T.S.; MIYAKODA, L.S.; POCZTARUK, R.L.; ROCHA, C.P, GAVIÃO, M.B. Temporomandibular disorders and bruxism in childhood and adolescence: Review of the literature. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v.73, n.3, p.299-314, 2008.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P.; Oxidative stress: relations between the formation of reactive species and the organism's defense **Quim. Nova**. v.29, n.1, 2006.

BASI, D.L.; VELLY, A.M.; SCHIFFMAN, E.L.S.; LENTON, P.A.; BESSPIATA, D.A.; RANKIN, A.M.; HUGUES, P.J.; SWIFT, J.Q.; KEHL, L.J. Human temporomandibular joint and myofascial pain biochemical profiles: a case-control study. **Journal of Oral Rehabilitation**, v.39, n.5, p. 326–33, 2012.

BAST, A.; HAENEN G.R.M.M.; DOELMAN, C.J.A. Oxidants and antioxidants: state of the art. **Am J Med**, n.3C, p.2S-13S, 1991.

BIASOTTO-GONZALEZ, D.A.; ANDRADE, D.V.; GONZALEZ, T.O; MARTINS, M.D., FFERNANDES, K.P.S.; CORRÊA, J.C.F.; BUSSADORI, S.K. Correlação entre disfunção temporomandibular, postura e qualidade de vida. **R. Bras. Crescimento Desenvolv. Hum**, v.18, n.1, p.79-86, 2008.

BLAKE, D.; MERRY, P.; STEVENS, C.; DABBAGH, A.; SAHINOGLU, T.; ALLEN, R.; MORRIS, C. Iron free radicals and arthritis. **Proc Nutr Soc**, v.49, n.2, p.239–245, 1990.

BORG, G. **Borg's Perceived Exertion and Pain Scales**. United States: Human Kinetics, 1998.

BOULOUX, G.F. Temporomandibular Joint Pain and Synovial Fluid Analysis: A Review of the Literature. **J Oral Maxillofac Surg** , v.67, n.11, p. 2497-2504, 2009.

BOVERIS, A.; CADENAS, E.; REITER, R.; CHANCE, B.; JAMIESON, D. The relation of free radical production to hyperoxia. **Annu Ver Physiol**, v.48, p. 703-19, 1986.

CRYSTAL, R.G. Oxidants and respiratory tract epithelial injury: pathogenesis and strategies for therapeutic intervention. **Am J Med**, v. 91, n.3C, p.39S-44S. 1991

DE BONT, L.G.; BOERING, G.; LIEM, R.S.; EULDERINK, F.; WESTESSON, P.L. Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular joint: A light microscopic study. **J Oral Maxillofac Surg**, v.44, n.8, p.634, 1986.

DE LEEUW, R. **Orofacial pain: guidelines for classification, assessment, and management.** 4th ed. Chicago: Quintessence Publ Co, 2008.

DENEKE, S.M.; FANBURG, B.L. Regulation of cellular glutathione. **Am J Physiol**, v.257, n.4Pt1, p.L163-73, 1989.

DWORKIN, S.; LERESCHE, L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, criteria. **J Craniomand Disord Facial Oral Pain**, v.6, n.4, p. 301-55, 1992.

EATON, J.W. Catalases and peroxidases and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary. **J Lab Clin Med**. V.118, n.1, p.3-4, 1991.

EREL, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clin Biochem**. v.38, n.12, p.1103-11, 2005.

EREL, O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. **Clin Biochem**, v.37, n.2, p.112-9, 2004.

ETOZ, O.A.; ATAOGU, H.; EREL, O.; CELIK, H.; HERKEN, E.N.; BAYAZIT, Y.A. Association of serum total antioxidant capacity and total oxidant status with pain perception in patients with myofascial pain dysfunction. **Int J Neurosci**, v.19, n.9, p.1282-91, 2009.

ETOZ, A.O.; AKÇAI, H.; NESELIOGLU, S.; EREL, O.; ALKAN, A. Total antioxidant capacity and total oxidant status of synovial fluids in patients with temporomandibular joint pain and dysfunction. **Clin Oral Invest**, v.16, n.6. p. 1557-61, 2012.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev Ass Med Brasil**, v.43, n.1, p.61-8, 1997.

FERREIRA-BACCI, A. V.; MAZZETTO, M.O.; FUKUSIMA, S. S. Aplicação e avaliação de escalas psicofísicas para mensurar dor nas disfunções temporomandibulares. **Jornal Brasileiro de ATM e Oclusão**, v. 3, n. 9, p. 51-57, 2003.

FIGUEREDO, V.M.G.; CAVALCANTI, A.L.; FARIAS, A.B.L.; NASCIMENTO, S.R. Prevalência de sinais, sintomas e fatores associados em portadores de disfunção temporomandibular. **Acta Sci Health Sci**, v.31, n.2. p.159-163, 2009.

GALLEANO, M.; PUNTARULO, S. Role of antioxidants on the erythrocytes resistance to lipid peroxidation after acute iron overload in rats. **Biochim Biophys Acta**, v. 1271, n.2-3, p. 321-6, 1995.

GOMES, R. T. Dor: o quinto sinal vital. **Revista Prática Hospitalar**, v. 8, n. 44, 2006.

GONÇALVES, D.A.; DAL FABBRO, A.L.; CAMPOS, J.A.; BIGAL, M.E.; SPECIALI, J.G. Symptoms of temporomandibular disorders in the population: an epidemiological study. **J. Orofac. Pain**, v.24, n.3, p. 270-278, 2010.

GRANGE, R D.A.; KIVLIGHAN, K.T.; FORTUNATO, C.; HARMON, A.G.; HIBE, L L.; SCHWARTZ, E.B.; WHEMBOLUA, G.L. Integration of salivary biomarkers into developmental and behaviorally-oriented research: problems and solutions for collecting specimens. **Physiol Behav**, v.92, n.4, p.583-90, 2007.

GREENE, C.S. The etiology of temporomandibular disorders: Implications for treatment. **J Orofacial Pain**, v.15, n.2, p.93-105, 2001.

GRIFFITHS RH. Report of the President's Conference of the Examination, Diagnosis, and Management of Temporomandibular Disorders. **J Am Dent Assoc**, v.106, p.75-7, 1983.

GÜVEN, O.; TEKIN, U.S.; DURAK, I.; KELLER, E.E.; HATİPOĞLU, M. Superoxide dismutase activity in synovial fluids in patients with temporomandibular joint internal derangement. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n.10, p.1940–1943, 2007.

HALLIWELL, B.; CHIRICO, S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. **Am J Clin Nutr**, v.57, n.5 Suppl, p.715S-724S, 1993.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in biology and medicine**, 3rd ed., Oxford: Oxford University Press; 1999.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. **Arch Biochem Biophys**, v.246. n.2, p. 501-14, 1986.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. **Methods Enzymol**, v.186, p.1-85, 1990.

HARMA, M.; EREL, O. Oxidative stress in women with preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v.192, n.2, p.656-7, 2005.

HARMS-RINGDAHL, K.; CARLSSON, A.M.; EKHOLM, J.; RAUSTORP, A.; SVENSSON, T.; TORESSON, H.G. Pain Assessment with Different Intensity Scales in Response to Loading of Joint Structures. **Pain**, v. 27, p. 401-411, 1986.

HATHERILL, J.R.; TILL, G.O.; WARD, P.A. Mechanisms of oxidant induced changes in erythrocytes. **Agents-Actions**, v.32, n.3-4, p.351-8, 1991.

HECQUET, C. M.; MALIK, A. B. Role of H₂O₂-activated TRPM2 calcium channel in oxidant-induced endothelial injury. **Thromb. Haemost**, v.101, n.4, p.619-625, 2009.

HERSHKO, C. Mechanism of iron toxicity and its possible role in red cell membrane damage. **Semin Hematol**, v.26, n.4, p.277-85, 1989.

HIROTA, W. Intra-articular injection of hyaluronic acid reduces total amounts of leukotriene C₄, 6-keto-prostaglandin F₁α, prostaglandin F₂α and interleukin-1β in synovial fluid of patients with internal derangement in disorders of the temporomandibular joint. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 36, n.1, p.35, 1998.

HORTON, R.; RICE-EVANS, C.; FULLER, B.J. The effects of iron mediated oxidative stress in isolated renal cortical brush border membrane vesicles at normothermic and hypothermic temperatures. **Free Radic Res Commun**, v.5, n.4-5, p. 267-75, 1989.

HU, M.L.; LOUIE, S.; CROSS, C.E.; MOTCHNIK, P.; HALLIWELL, B. Antioxidant protection against hydrochlorous acid in human plasma. **J Lab Clin Med**, v.12, n.2, p. 257-62, 1993.

IUNES, D.H.; CARVALHO, L.C.F.; OLIVEIRA, A.S.; BEVILAQUA-GROSSI, D. Análise da postura crânio-cervical em pacientes com diagnóstico de disfunção temporomandibular. **R. Bras. Fisioter**, v.13, n.1, p.89-95, 2009.

KAWAI, Y.; LEE, M.C.; KUBOTA, E. Oxidative stress and temporomandibular joint disorders. **Japanese Dental Science Review**, v. 44, p.145-150, 2008.

KHALKHALI-ELLIS, Z.; SEFTOR, E.A.; NIEVA, D.R.; HANDA, R.J.; PRICE, R.H. J.R.; KIRSCHMANN, D.A.; BARAGI, V.M.; SHARMA, R.V.; BHALLA, R.C.; MOORE, T.L.; HENDRIX, M.J. Estrogen and progesterone regulation of human fibroblast- like synoviocyte function in vitro: implications in rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol**, v.27, n.7, p.1622-1631, 2000.

KOLLEF, M.H.; SHUSTER, D.P. The acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**, v.332, n.1, p. 27-37, 1995.

LASSMANN, H. Multiple sclerosis: Lessons from molecular neuropathology. **Exp Neurol**, 2013.

LE RESCHE, L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. **Crit Rev Oral Bio Med**, v.8, n.3. p. 291-305, 1997.

LE RESCHE, L.; BURGESS, J.; DWORKIN, S. F. Reliability of Visual Analog and Verbal Descriptor Scales for "Objective" Measurement of Temporomandibular Disorder. **Pain J. Dent. Res**, v. 67, n. 1, p. 33-36, 1988.

LOPES, P.R.R.; CAMPOS, P.S.F.; NASCIMENTO, R.J.M. Dor e inflamação nas disfunções temporomandibulares: revisão de literatura dos últimos quatro anos. **R. Ci. med. Boil**, v.10, n.3, p.317-325, 2010.

MATSUBARA, L.S.; FERREIRA, A.L.A.; TORNERO, M.T.T.; MACHADO, P.E.A. Influence of diabetes mellitus on the glutathione redox system of human red blood cells. **Braz J Med Biol Res**, v.25, n.4, p.331-5, 1992.

MCCALL, M. R.; BALZ, F.; Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? **Free Radical Biol. Med**, v. 26, n.7-8, p.1034-53, 1999.

MEISTER, A.; ANDERSON, M.E. Glutathione. **Annu Rev Biochem**, v. 52, p.711-60, 1983.

MELLO, FILHO A.C.; HOFFMAN, M.E.; MENEHINI, R. Cell killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron. **Biochem J**, v. 218, n.1, p. 273-5, 1983.

MILAM, S.; ZARDENETA, G.; SCHMITZ, J. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: A proposed hypothesis. **J Oral Maxillofac Surg**, v.56, n.2, p.214, 1998.

MINOTTI, G.; AUST, S.D. The requirement for iron (III) in the initiation of lipid peroxidation by iron (II) and hydrogen peroxide. **J Biol Chem**, v. 262, n.3, p. 1.098-104, 1987.

NITZAN, D.W.; GOLDFARB, A.; GATI, I.; KOHEN, R. Changes in the reducing power of synovial fluid from temporomandibular joints with anchored disc. **J Oral Maxillofac Surg**, v.60, n.7, p.735–740, 2002.

NITZAN, D.W. Intraarticular pressure in the functioning human temporomandibular joint and its alteration by uniform elevation of the occlusal plane. **J Oral Maxillofac Surg**, v.52, n.7, p. 671-9, 1994.

NITZAN, D.W. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. **J Oral Maxillofac Surg**, v.59, n.1, p.36-45, 2001.

NJIE-MBYE, Y.F.; KULKARNI-CHITNIS, M.; OPERE C.A; BARRETT, A.; OHIA, S.E. Lipid peroxidation: pathophysiological and pharmacological implications in the eye. **Front Physiol**, V.4, p.366, 2013.

NOHL, H. Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence. **Br Med Bull**, v.49, n.3, p. 653-67, 1993.

OKESON. J.; DE LEEUW, R. Differential Diagnosis of Temporomandibular Disorders and Other Orofacial Pain Disorders. **Dent Clin N Am**, v.55, n.1, p.105–120, 2011.

OKESON, J.P. **Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão**. 7ªed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2013.

OKUDA, T.; YASUOKA, T.; NAKASHIMA, M.; OKA, N. The effect of ovariectomy on the temporomandibular joints of growing rats. **J. Oral Maxillofac. Surg**, v.54, n.10, p.1201-1210,1996.

PARKINSON, D. Oxygen free radicals: In search of a unifying theory of disease. **Intensive Crit Care Nurs**, v.11, n.6, p.336–340, 1995.

PETERSEN, D. R.; DOORN, J.A. Reactions of 4-hydroxynonenal with proteins and cellular targets. **Free Radical Biol Med**, v.37, n.7, p.937-45, 2004.

PURI, J.; HUTCHINS, B.; BELLINGER, L.L.; KRAMER, P.R. Estrogen and Inflammation modulate estrogen receptor alpha expression in specific tissue of the temporomandibular joint. **Reprod. Biol Endocrinol**, v.31, n.7, p.155, 2009.

RAY, A.; MARTINEZ, B.A.; BERKOWITZ, L.A.; CALDWELL, G.A.; CALDWELL, K.A. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neurodegeneration elicited by a bacterial metabolite in a *C. elegans* Parkinson's model. **Cell Death Dis**, v. 9, n.5, p.984, 2014.

REUTER, S.; GUPTA, S.C.; CHATURVEDI, M.M.; AGGARWAL, B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? **Free Radic Biol Med**, v.49, n.11, p.1603-16, 2010.

RICE-EVANS, C.; BAYSAL, E.; FLYNN, D.; KONTOGHIOGHES, G. Iron mediated free radical effects on erythrocytes: the role of desferrioxamine. **Biochem Soc Trans**, v.14, p. 368-369, 1986.

RICHARDS, R.S.; MCGREGOR, N.R.; ROBERTS, T.K. Association Between Oxidative Damage Markers and Self-Reported Temporomandibular Dysfunction Symptoms in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. **Journal of Chronic Fatigue Syndrome**, v.12, n.3, p.45-61, 2004.

ROBERTS, L.J.; MORROW, J.D. Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. **Free Radical Biol. Med**, v.28, n.4, p.505-13, 2000.

ROSS, D.; MOLDEUS, P. **Antioxidant defense systems and oxidative stress**. In **Vigo-Pelfrey C (ed): Membrane lipid oxidation**. 1th ed. Boca Raton, CRC Press, p.151-70. 1991.

SCOPEL, E.; ALENCAR, M.; CRUZ, R M. Medidas de Avaliação da Dor. **Revista Digital - Buenos Aires**, v.11, n.105, 2007.

SCOTT, M.D.; LUBIN, B.H.; ZUO, L.; KUYPERS, F.A. Erythrocyte defense against hydrogen peroxide: preeminent importance of catalase. **J Lab Clin Med**, v.118, n.1, p. 7-16, 1991.

SEKI, H.; FUKUDA, M.; LINO, M.; TAKAHASHI, T.; YOSHIOKA, N. Immuno histochemical localization of cyclooxygenase-1 and -2 in synovial tissues from patients with internal derangement or osteoarthritis of the temporomandibular joint. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.33, n.7, p.687-92, 2004.

SHAN, X.; AW, T.Y.; JONES, D.P. Glutathione-dependent protection against oxidative injury. **Pharmacol Ther**, v.47, n.1, p. 61-71, 1990.

SHEETS, D.W.JR.; OKAMOTO, T.; DIJKGRAAF, L.C.; MILAM, S.B.; SCHMITZ, J.P.; ZARDENETA, G. Free radical damage in facsimile synovium: Correlation with adhesion formation in osteoarthritic TMJs. **J Prosthodont**, v.15, n.1, p.9-19, 2006.

SOTILLO, D.R.; VELLY, A.M.; HADLEY, M.; FRICTON, J.R. Evidence of oxidative stress in temporomandibular disorders:a pilot study. **J Oral Rehabil**, v. 38, n.10, p.722–728, 2011.

SPIELMANN, N.; WONG, D.T. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. **Oral Dis**, v.17, n.4, p.345-54, 2011.

TAKAHASHI, T.; KONDOH, T.; KAMEI, K.; SEKI, H.; FUKUDA, M.; NAGA, H. Elevated levels of nitric oxide in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod**, v. 82, n.5, p.505–509 1996.

THOMADAKI, K.; HELMERHORST, E.J.; TIAN, N.; SUN, X.; SIQUEIRA, W.L.; WALT, D.R.; OPPENHEIM, F.G. Whole-saliva proteolysis and its impact on salivary diagnostics. **J Dent Res**, v.90, n.11. p.1325-30, 2011.
UENO, T.; YAMADA, M.; SUGITA, Y.; OGAWA, T. N-Acetyl cysteine protects TMJ chondrocytes from oxidative stress. **J Dent. Res**, v.90, n.3, p.353-359, 2011.

VASCONCELOS, S.M.L.; GOULART M.O.F.; MOURA, J.B.F.; MANFREDINI, V.; BENFATO M.S.; KUBOTA L.T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo. **Quim. Nova**, v.30, n. 5, p.1323-1338, 2007.

WILLMORE, L.J.; TRIGGS, W.J. Iron-induced lipid peroxidation and brain injury responses. **Int J Dev Neurosci**, v.9, n.2, p.175-80, 1991.


ZARDENETA, G.; MILAM, S.; SCHMITZ, J. Iron-dependent generation of free radicals: Plausible mechanisms in the progressive deterioration of the temporomandibular joint. **J Oral Maxillofac Surg**. v.58, n.3. p.302-8, 2000.

ZWART, L.L.; MEERMAN, J.H.N.; COMMANDEUR, J.N.M.; VERMEULEN, N.P.E.
Free Radical Biol. Med, v.26, n.1-2, p. 202-26, 1999.

ANEXOS

ANEXO I: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES SALIVARES EM INDIVÍDUOS COM DOR MÚSCULO ESQUELÉTICA DE ORIGEM TEMPOROMANDIBULAR

Pesquisador: Claudyane de Almeida

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 10925413.5.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 280.049

Data da Relatoria: 02/05/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal controlado objetivando verificar as alterações dos níveis de marcadores salivares em indivíduos que apresentam dor somática profunda músculoesquelética de origem temporomandibular comparando a um grupo sem essa condição de dor. As coletas serão realizadas antes do início do tratamento para a dor. As amostras serão analisadas pelo teste de Elisa. O número amostral foi selecionado por conveniência. Serão recrutados 60 indivíduos com idades entre 12 e 20 anos, os quais serão divididos em dois grupos, a saber: grupo 1: 30 indivíduos com dor músculoesquelética de origem ntemporomandibular e grupo controle: 30 indivíduos saudáveis

Objetivo da Pesquisa:

Geral.

Verificar os fatores salivares em indivíduos com dor músculoesquelética de origem temporomandibular .

Específicos


- Analisar o status de antioxidantes salivares.

- Analisar o nível de cortisol salivar.

Endereço: Rua Padre Camargo, 280
Bairro: 2º andar CEP: 80.060-240
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Página 01 de 03

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 280.049

- Analisar o nível de alfa-amilase salivar

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos associados à metodologia, de acordo com os autores, são mínimos e os resultados permitirão o encaminhamento para o tratamento para a dor em clínica especializada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e recebeu parecer de mérito científico favorável para a sua realização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram todos apresentados.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As solicitações foram atendidas.

- É obrigatório retirar na secretaria do CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com carimbo onde constará data de aprovação por este CEP/SD, sendo este modelo reproduzido para aplicar junto ao participante da pesquisa.

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:


Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Padre Camargo, 280
Bairro: 2º andar CEP: 80.060-240
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Página 02 de 03

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 280.049

CURITIBA, 22 de Maio de 2013

Assinador por:
Claudia Seely Rocco
(Coordenador)

Endereço: Rua Padre Camargo, 280
Bairro: 2º andar CEP: 80.060-240
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Página 03 de 03

ANEXO II: Revista Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica

Instruções aos autores

A **Revista Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica (Rev Dor)** (ISSN-1806-0013) é a revista médica da **Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED)**, publicação trimestral, que tem como objetivo divulgar artigos científicos que contribuam para o conhecimento do estudo da dor e atualização dos profissionais relacionados à saúde.

Editoriais

Os editoriais são elaborados pelo editor ou a seu convite e serão publicados na revista da edição atual (limites máximos: 1.000 palavras, título, 2 figuras ou tabelas no total e 10 referências).

Artigos Originais

Artigos originais apresentam experimentos completos com resultados nunca publicados (limites máximos: 3.000 palavras, título, resumo estruturado, 7 figuras ou tabelas no total e 40 referências). A avaliação dos manuscritos enviados seguirá as prioridades de informação nova e relevante comprovada em estudo com metodologia adequada.

Não serão aceitos manuscritos com conclusões especulativas, não comprovadas pelos resultados ou baseadas em estudo com metodologia inadequada.

Relatos de Casos

Relatos de casos ou séries de casos serão considerados para publicação se descrever achados com raridade e originalidade, ou quando o relato apresentar respostas clínicas ou cirúrgicas que auxiliem na elucidação fisiopatológica de alguma doença (limites máximos: 3.000 palavras, título, resumo estruturado, 4 figuras ou

tabelas no total e 10 referências).

Manuscritos de revisão

Manuscritos de revisão são de demanda espontânea, ou por convite (limites máximos: 4.000 palavras, título, resumo estruturado, 8 figuras ou tabelas no total de 70 referências).

Processo Editorial

Para que o manuscrito ingresse no processo editorial, é fundamental que todas as exigências das instruções aos autores tenham sido cumpridas. A secretaria editorial comunicará inadequações no envio do manuscrito. Após a notificação, o autor correspondente terá o prazo de 20 dias para adequação do seu manuscrito. Todos os manuscritos serão submetidos a dois (2) a quatro (4) revisores com prazo de 20 dias para avaliação. Aos autores serão solicitadas garantias que nenhum material infrinja direito autoral existente, ou direito de uma terceira parte.

Os manuscritos ao serem recebidos estarão sujeitos a correções ou modificações de padronização editorial, sem alteração do conteúdo do estudo. Quando não aceitos, os manuscritos serão devolvidos no formato original, com a justificativa do editor.

O manuscrito para publicação será encaminhado ao autor em PDF para correções tipográficas e devolução no prazo de cinco (5) dias. Se acarretar atraso na devolução da prova gráfica, ao Editor reserva-se o direito de publicar, independente da correção final.

INFORMAÇÕES GERAIS

Os artigos deverão ser enviados para o e-mail: revista-dor-contato@dor.org.br, exceto o documento de Cessão de Direitos Autorais disponível no portal: <http://www.dor.org.br>, devidamente assinado pelo(s) autor(es), que deverá

ser encaminhado por correio convencional para o endereço da Sociedade (Av. Conselheiro Rodrigues Alves, 937 – Cj. 2 - Vila Mariana - 04014-012, São Paulo, SP). No corpo do e-mail deve constar a exclusividade para publicação na Rev Dor, caso o artigo seja aprovado. Os artigos poderão ser enviados em português, inglês e espanhol, porém a publicação impressa será somente em português e a publicação eletrônica em português e inglês. Os autores têm a responsabilidade de declarar conflitos de interesses financeiros e outros; bem como agradecer todo o apoio financeiro ao estudo.

Aprovação para Publicação

Quando aceitos, estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações de padronização editorial, que não alterem o estilo do autor. Eventuais modificações na forma, estilo ou interpretação só ocorrerão após prévia consulta.

Correção Final

Os artigos para publicação serão encaminhados ao autor em PDF, para as correções cabíveis e devolução no máximo em uma semana. Se houver atraso na devolução da prova gráfica, o Editor reserva-se o direito de publicar, independentemente da correção final. Será enviado ao autor cujo endereço eletrônico foi indicado para correspondência, ficando o mesmo responsável pela apreciação final da matéria, estando os demais de acordo com a sua publicação.

FORMAS DE APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Título: O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação. Quando necessário, pode ser usado um subtítulo. Deve ser enviado em português e inglês.

Autor(es): O(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es) e suas afiliações à Instituições, endereço, fone, fax e endereço eletrônico. Indicar a instituição onde o estudo foi realizado. Agradecimentos a outros colaboradores poderão ser citados no final, antes das referências.

Resumo: Deverá conter no máximo 250 palavras e elaborado de forma

estruturada.

Para artigos de Pesquisa e Ensaaios Clínicos destacar: **Justificativa e Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão.**

Para os relatos de casos destacar: **Justificativa e Objetivos, Relato do Caso e Conclusão.**

Para artigos de revisão destacar: **Justificativa e Objetivos, Conteúdo e Conclusão.**

Para todos os manuscritos indicar cinco (5) descritores. Recomenda-se a utilização dos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS disponível em: <http://decs.bvs.br>

Abstract: A versão do resumo para o inglês será feita por tradutor especializado da Rev Dor.

ARTIGOS DE PESQUISA E ENSAIOS CLÍNICOS

A submissão de artigo de pesquisa relatando pesquisa experimental em humanos ou animais implica que os autores obtiveram aprovação do Comitê de Ética apropriado, e estão em concordância com a Declaração de Helsinque. Uma declaração deste efeito precisa estar incluída no capítulo “Métodos”.

Nomes genéricos dos fármacos devem ser usados. Quando nomes comerciais são usados na pesquisa, estes nomes devem ser incluídos entre parênteses no capítulo “Métodos”.

Deve ser estruturado da seguinte forma:

Introdução - esta sessão deve ser escrita do ponto de vista dos pesquisadores sem conhecimento de especialista na área e deve claramente oferecer - e, se possível, ilustrar – a base para a pesquisa e seus objetivos. Relatos de pesquisa clínica devem, sempre que apropriado, incluir um resumo da pesquisa da literatura para indicar porque o estudo foi necessário e o que o estudo visa

contribuir para o campo. Esta sessão deve terminar com uma breve declaração do que está sendo relatado no artigo.

Métodos - deve incluir o desenho do estudo, o cenário, o tipo de participantes ou materiais envolvidos, a clara descrição das intervenções e comparações, e o tipo de análise usado, incluindo o poder de cálculo, se apropriados.

Em artigos originais deve-se informar o nº do processo e o ano do Comitê ou Comissão de Ética da Instituição.

Resultados - Os resultados da análise estatística devem incluir, quando apropriado, riscos relativo e absoluto ou reduções de risco, e intervalos de confiança.

Discussão - Essa seção pode ser dividida em subtítulos com leituras curtas e informativas.

Conclusão - Deve discorrer claramente as conclusões principais da pesquisa e fornecer uma clara explicação da sua importância e relevância.

Referências - Não deve exceder a 15 referências.

Figuras e tabelas: devem ser enviadas separadas do texto principal do artigo.

RELATOS DE CASOS

Relatos de casos clínicos referentes ao estudo e terapêutica da dor devem ser estruturados da seguinte forma: Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências.

ARTIGOS DE REVISÃO

É um artigo de síntese, de assuntos bem estabelecidos, com análise crítica das referências consultadas e conclusões, revisões sistemáticas referentes ao estudo e terapêutica da dor. Devem conter não mais que 2000 palavras.

Deve ser estruturado da seguinte forma:

Introdução, Conteúdo, Conclusão e Referências. Não deve exceder a 40 referências.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES DE CARTAS

Damos boas vindas a comentários em qualquer artigo publicado na revista. Elas usualmente não são revisadas, mas, ocasionalmente, podem-se convidar respostas às cartas para publicação no mesmo número da revista. Preferem-se cartas com menos de 400 palavras e que contenham cinco ou menos referências (a primeira delas a ser referida deve ser o artigo da Rev Dor ao qual a carta se refere). Os autores devem também providenciar seus dados e endereço completo (incluindo telefone, fax, e e-mail). Todas as cartas são editadas e enviadas para os autores antes da publicação.

Referências: Não deve exceder a 30 referências.

Abreviações:

Por favor, lembre que, apesar de muitos de nossos leitores serem especialistas, eles podem não ser especialistas na sua área e, assim é necessário explicar toda a terminologia e acrônimos a primeira vez que eles são usados no texto deverão ser escritos por extenso, precedida da sigla entre parêntesis, a seguir mencionar somente a sigla.

REFERÊNCIAS

A Revista Dor adota as normas de Vancouver para referência dos artigos e a apresentação deve estar baseada no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), conforme os exemplos abaixo.

Os títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine*. Consulta no site: List of Journal Indexed in Index Medicus

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals>

Citar para as referências os primeiros seis (6) autores e a seguir et al. Formatação proposta pelo ICMJE

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Exemplos de Referências

Artigos de Periódicos

Duggirala S, Lee BK. Optimizing cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(6):215-37.

Mais de seis (6) autores

Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, Hancock M, Oliveira VC, McLachlan AJ, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):865-77.

Artigo com suplemento:

Adedapo KS, Fadiji IO, Orunmuyi AT, Onimode Y, Osifo BO. Radioactive iodine ablation therapy: a viable option in the management of Graves' disease in Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. 2012; 41 Suppl:193-6.

Artigo com errata:

Gujral H, Tea C, Sheridan M. Evaluation of nurse's attitudes toward adult patients of size. *Surg Obes Relat Dis*. 2011; 7(4):536-40. Erratum in: *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(1):129-30.

Livro:

Doyle AC, (editor.) *Biological mysteries solved*. 2nd ed. London: Science Press; 1991. p. 477.80.

Capítulo de livro:

Lachmann B, van Daal GJ. Adult respiratory distress syndrome: animal models. In: Robertson B, van Golde LMG, (editors). Pulmonary surfactant. Amsterdam, 2nd ed. Batenburg: Elsevier; 1992. p. 635-63.

Ilustrações

É obrigatória a sua citação no texto. Enumerar figuras e tabelas em algarismos arábicos, elas deverão conter título e legenda. Indicar no texto, o local preferencial de entrada de cada ilustração (Entra Figura x, por exemplo). Usar fotos em branco e preto. As fotos só devem ser usadas se forem essenciais para o bom entendimento do texto e o seu número não deve exceder a três. O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração. Sinais gráficos utilizados nas tabelas ou figuras devem ter sua correlação mencionada no rodapé. Figuras e tabelas devem ser enviadas separadas do texto principal do artigo.

Uso de Recursos Digitais:

Texto em formato DOC; figuras em barras ou linhas deverão ser encaminhados em Excel (extensão XLS) (Figura 1, por exemplo). Fotos ou outras figuras deverão ser digitalizadas com resolução mínima de 300 DPI, em formato JPEG. Não inserir ilustrações no corpo do texto, cada ilustração deve ter arquivo individual. O nome do arquivo deve expressar o tipo e a numeração da ilustração (Figura 1, Tabela 2, por exemplo). Títulos e legendas das ilustrações, devidamente numerados, devem estar no arquivo de texto. Cópias ou reproduções de outras publicações serão permitidas apenas mediante a anexação de autorização expressa da Editora ou do Autor do artigo de origem.

Ética:

Ao relatar experimentos com seres humanos, indique se os procedimentos seguidos estavam de acordo com os padrões éticos do Comitê responsável pela experimentação humana (institucional ou regional) e com a Declaração de Helsinque de 1975, tal como revista em 1983.

Registro de Ensaio Clínico:

A Rev Dor respeita as políticas da Organização Mundial de Saúde e da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE - International Committee of Medical Journal Editors) para registro de estudos clínicos, reconhecendo a importância dessas iniciativas para a disseminação internacional de informações sobre pesquisas clínicas com acesso aberto. Assim, a partir de 2012, terão preferência para publicação os artigos ou estudos registrados previamente em uma Plataforma de Registros de Estudos Clínicos que atenda aos requisitos da Organização Mundial de Saúde e da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. A lista de Plataforma de Registros de Estudos Clínicos se encontra no site <http://www.who.int/ictcp/en>, da *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP). Entre elas está o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), que é uma plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos, em andamento ou finalizados, por pesquisadores brasileiros e estrangeiros, que pode ser acessada no site <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>. O número de registro do estudo deve ser publicado ao final do resumo.

Uso de Abreviações:

O uso de abreviações deve ser mínimo. Quando expressões extensas devem ser repetidas, recomenda-se que suas iniciais maiúsculas as substituam após a sua primeira menção no texto. Esta deve ser seguida das iniciais entre parênteses. Todas as abreviações inferidas em tabelas e figuras deverão conter o seu significado no rodapé.

A qualidade das figuras é de responsabilidade dos autores.

ANEXO III– Questionário

EXAME CLÍNICO	
1. Você tem dor no lado direito da sua face, lado esquerdo ou ambos os lados?	
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Nenhum Direito Esquerdo Ambos
2. Você poderia apontar as áreas aonde você sente dor ?	
Direito <input type="checkbox"/> 0 Nenhum <input type="checkbox"/> 1 Articulação <input type="checkbox"/> 2 Músculos <input type="checkbox"/> 3 Ambos	Esquerdo <input type="checkbox"/> 0 Nenhum <input type="checkbox"/> 1 Articulação <input type="checkbox"/> 2 Músculos <input type="checkbox"/> 3 Ambos
3. Padrão de abertura:	
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Reto Desvio lateral direito (não corrigido) Desvio lateral direito corrigido ("S") Desvio lateral esquerdo (não corrigido) Desvio lateral esquerdo corrigido ("S") Outro tipo _____ (Especifique)
4. Extensão de movimento vertical	
Incisivo superior utilizado <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 21	
a. Abertura sem auxílio sem dor <input type="text"/> <input type="text"/> mm	
b. Abertura máxima sem auxílio <input type="text"/> <input type="text"/> mm	
Dor Muscular <input type="checkbox"/> 0 Nenhum <input type="checkbox"/> 1 Direito <input type="checkbox"/> 2 Esquerdo <input type="checkbox"/> 3 Ambos	Dor Articular <input type="checkbox"/> 0 Nenhum <input type="checkbox"/> 1 Direito <input type="checkbox"/> 2 Esquerdo <input type="checkbox"/> 3 Ambos
c. Abertura máxima com auxílio <input type="text"/> <input type="text"/> mm	
Dor Muscular <input type="checkbox"/> 0 Nenhum <input type="checkbox"/> 1 Direito <input type="checkbox"/> 2 Esquerdo <input type="checkbox"/> 3 Ambos	Dor Articular <input type="checkbox"/> 0 Nenhum <input type="checkbox"/> 1 Direito <input type="checkbox"/> 2 Esquerdo <input type="checkbox"/> 3 Ambos
d. Trespasse incisal vertical <input type="text"/> <input type="text"/> mm	

5. Ruídos articulares (palpação)

a. abertura

Direito	Esquerdo
<input type="checkbox"/> 0 Nenhum	<input type="checkbox"/> 0 Nenhum
<input type="checkbox"/> 1 Estalido	<input type="checkbox"/> 1 Estalido
<input type="checkbox"/> 2 Crepitação grosseira	<input type="checkbox"/> 2 Crepitação grosseira
<input type="checkbox"/> 3 Crepitação fina	<input type="checkbox"/> 3 Crepitação fina
<input type="text"/> <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> mm
(Medida do estalido na abertura)	

b. Fechamento

Direito	Esquerdo
<input type="checkbox"/> 0 Nenhum	<input type="checkbox"/> 0 Nenhum
<input type="checkbox"/> 1 Estalido	<input type="checkbox"/> 1 Estalido
<input type="checkbox"/> 2 Crepitação grosseira	<input type="checkbox"/> 2 Crepitação grosseira
<input type="checkbox"/> 3 Crepitação fina	<input type="checkbox"/> 3 Crepitação fina
<input type="text"/> <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> mm
(Medida do estalido no fechamento)	

c. Estalido recíproco eliminado durante abertura protrusiva

Direito	Esquerdo
<input type="checkbox"/> 0 Não	<input type="checkbox"/> 0 Não
<input type="checkbox"/> 1 Sim	<input type="checkbox"/> 1 Sim
<input type="checkbox"/> 8 NA	<input type="checkbox"/> 8 NA
(NA: Nenhuma das opções acima)	

6. Excursões

a. Excursão lateral direita mm

Dor Muscular	Dor Articular
<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma
<input type="checkbox"/> 1 Direito	<input type="checkbox"/> 1 Direito
<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo	<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo
<input type="checkbox"/> 3 Ambos	<input type="checkbox"/> 3 Ambos

b. Excursão lateral esquerda mm

Dor Muscular	Dor Articular
<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma
<input type="checkbox"/> 1 Direito	<input type="checkbox"/> 1 Direito
<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo	<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo
<input type="checkbox"/> 3 Ambos	<input type="checkbox"/> 3 Ambos

c. Protrusão mm

Dor Muscular	Dor Articular
<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma
<input type="checkbox"/> 1 Direito	<input type="checkbox"/> 1 Direito
<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo	<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo
<input type="checkbox"/> 3 Ambos	<input type="checkbox"/> 3 Ambos

d. Desvio de linha média mm



Direito



Esquerdo



NA

(NA: Nenhuma das opções acima)

7. Ruídos articulares nas excursões

Ruídos direito

	Nenhum	Estalido	Crepitação grosseira	Crepitação fina
7.a Excursão Direita	0	1	2	3
7.b Excursão Esquerda	0	1	2	3
7.c Protrusão	0	1	2	3

Ruídos esquerdo

	Nenhum	Estalido	Crepitação grosseira	Crepitação fina
7.d Excursão Direita	0	1	2	3
7.e Excursão Esquerda	0	1	2	3
7.f Protrusão	0	1	2	3

INSTRUÇÕES, ÍTENS 8-10

O examinador irá palpar (tocando) diferentes áreas da sua face, cabeça e pescoço. Nós gostaríamos que você indicasse se você não sente dor ou apenas sente pressão (0), ou dor (1-3). Por favor, classifique o quanto de dor você sente para cada uma das palpções de acordo com a escala abaixo. Marque o número que corresponde a quantidade de dor que você sente. Nós gostaríamos que você fizesse uma classificação separada para as palpções direita e esquerda.

0 = Somente pressão (sem dor)

1 = dor leve

2 = dor moderada

3 = dor severa

8. Dor muscular extraoral com palpação	Direita				Esquerda			
a. Temporal posterior (1,0 Kg.) "Parte de trás da têmpora (atrás e imediatamente acima das orelhas)."	0	1	2	3	0	1	2	3
b. Temporal médio (1,0 Kg.) "Meio da têmpora (4 a 5 cm lateral à margem lateral das sobrancelhas)."	0	1	2	3	0	1	2	3
c. Temporal anterior (1,0 Kg.) "Parte anterior da têmpora (superior a fossa infratemporal e imediatamente acima do processo zigomático)."	0	1	2	3	0	1	2	3
d. Masseter superior (1,0 Kg.) "Bochecha/ abaixo do zigoma (comece 1 cm a frente da ATM e imediatamente abaixo do arco zigomático, palpando o músculo anteriormente)."	0	1	2	3	0	1	2	3
e. Masseter médio (1,0 Kg.) "Bochecha/ lado da face (palpe da borda anterior descendo até o ângulo da mandíbula)."	0	1	2	3	0	1	2	3
f. Masseter inferior (1,0 Kg.) "Bochecha/ linha da mandíbula (1 cm superior e anterior ao ângulo da mandíbula)."	0	1	2	3	0	1	2	3
g. Região mandibular posterior (estilo-hióideo/ região posterior do digástrico) (0,5 Kg.) "Mandíbula/ região da garganta (área entre a inserção do esternocleidomastóideo e borda posterior da mandíbula. Palpe imediatamente medial e posterior ao ângulo da mandíbula)."	0	1	2	3	0	1	2	3
h. Região submandibular (pterigóideo medial/ supra-hióideo/ região anterior do digástrico) (0,5 Kg.) "abaixo da mandíbula (2 cm a frente do ângulo da mandíbula)."	0	1	2	3	0	1	2	3
9. Dor articular com palpação								
a. Polo lateral (0,5 Kg.) "Por fora (anterior ao trago e sobre a ATM)."	0	1	2	3	0	1	2	3
b. Ligamento posterior (0,5 Kg.) "Dentro do ouvido (pressione o dedo na direção anterior e medial enquanto o paciente está com a boca fechada)."	0	1	2	3	0	1	2	3
10. Dor muscular intraoral com palpação								
a. Área do pterigóideo lateral (0,5 Kg.) "Atrás dos molares superiores (coloque o dedo mínimo na margem alveolar acima do último molar superior. Mova o dedo para distal, para cima e em seguida para medial para palpar)."	0	1	2	3	0	1	2	3
b. Tendão do temporal (0,5 Kg.) "Tendão (com o dedo sobre a borda anterior do processo coronóide, mova-o para cima. Palpe a área mais superior do processo)."	0	1	2	3	0	1	2	3

Especificações para os Exames de DTM

A. Instruções Gerais para os Exames

1. Todos os itens do questionário e do exame devem ser preenchidos, a menos que o indivíduo se recuse ou seja incapaz de colaborar. Neste caso, escreva “SR” (indivíduo se recusou) em letras maiúsculas ao lado do item do exame, e anote o porquê da recusa ou incapacidade.
2. Todas as medidas serão conduzidas com os músculos mandibulares em estado passivo, a menos que o exame especifique o contrário. As articulações e músculos não deverão receber carga adicional ou pressão, em nenhum momento.
3. Todos os registros milimétricos serão feitos com um ou dois dígitos. Se a medida só tiver um dígito, coloque 0 antes. Se uma medida estiver entre duas marcas milimétricas, registre o valor mais baixo.
4. Os indivíduos sentarão na cadeira em uma posição aproximada de 90 graus em relação ao examinador.
5. Os examinadores usarão luvas durante todo o exame.
6. Os indivíduos com próteses removíveis serão examinados com as próteses na boca, exceto quando for necessário avaliar a mucosa e gengiva, e para realizar as palpações intra-orais. Placas intra-orais ou outros aparelhos que não substituam dentes deverão ser removidas para o exame.
7. Se o indivíduo tiver barba, colar ou outra barreira física em potencial que possa interferir com a palpação muscular ou articular, indique na ficha.
8. Realize os procedimentos na ordem da ficha e registre todas as medidas nos espaços adequados da ficha.
9. Os itens 4.d, Overbite, e 6.d, Desvio de linha média são incluídos para que as correções das medidas dos itens 4 e 6, respectivamente, possam ser feitas para se determinar os valores reais de abertura e das excursões. Para os itens 4.a a 4.c, o valor de overbite (4.d) deve ser somado às medidas para se determinar o valor real de abertura. Para os itens 6.a e 6.b, se o desvio de linha média (6.d) for maior do que 0, esta medida deverá ser acrescida a um lado da excursão lateral e subtraída do outro lado.

[Nota do tradutor: o desvio de linha média tem de ser registrado com os dentes ocluídos em máxima intercuspidação habitual (MIH). Portanto, não confundir com desvio de abertura.]

Por exemplo: Se um indivíduo tiver um desvio de 2 mm para a direita, subtraia 2 mm do valor para a excursão lateral para a direita, e some 2 mm ao valor da excursão lateral para a esquerda.

[Nota do Tradutor: Itens 4a a 4c: anotar apenas a distância interincisal neste momento, não levando o overbite em consideração. Itens 6a e 6b: medir a distância do nicho labioincisal entre os incisivos centrais superiores até o nicho labioincisal entre os incisivos centrais inferiores não se importando com o desvio de linha média em MIH, neste momento. Sendo assim, os itens 4a a 4c e 6a e 6b devem ser registrados na ficha sem os descontos respectivos de overbite e desvio de linha média. Os valores de overbite e desvio de linha média deverão ser registrados nos itens 4d e 6d, respectivamente, e serão somados/subtraídos somente nas páginas dos algoritmos para o correto fechamento dos diagnósticos.]

Nota: Como os critérios de diagnóstico para pesquisa (RDC) exige um auto-relato do local da dor, verificados pelo examinador, estes itens (1 e 2) foram transportados do questionário para o exame clínico. Isto permitirá que o examinador confirme o tipo e localização da dor.

B. Exame

1. Circule a resposta apropriada. Se o indivíduo indicar dor na linha média registre como “Ambos”.
2. Circule a resposta apropriada. Se o relato do indivíduo, quanto ao local da dor, não for claro para o examinador (músculo ou articulação), pressione a área levemente para identificar o sítio anatômico. Por exemplo, se o indivíduo relatar dor na articulação, mas o examinador identificar o local da dor em um músculo, o achado do examinador é que será registrado.
3. Padrão de Abertura. Instrução Geral: Peça para o indivíduo posicionar a mandíbula em uma posição de conforto (“Posicione sua boca em uma posição confortável, com os dentes levemente em contato.”). Posicione seu polegar logo abaixo do lábio inferior do indivíduo de maneira a revelar os dentes inferiores. Isto irá facilitar a observação do desvio da linha média. Peça para o indivíduo abrir a boca o máximo possível, mesmo que ele/ela sinta dor (“Abra sua boca o máximo que você puder, mesmo que seja um pouco doloroso”). Se o grau de desvio não for claro, use uma régua milimetrada em posição vertical entre os nichos dos incisivos superiores e inferiores (ou marque o incisivo inferior se as linhas médias não se corresponderem), como um guia. Peça para o indivíduo abrir três vezes. Se o indivíduo exibir mais de um padrão de abertura, peça que ele repita as três aberturas e registre de acordo com os seguintes critérios (*nota:* será avaliado somente o padrão de abertura):
 - a. *Reto:* Se não houver desvio perceptível durante a abertura.
 - b. *Desvio Lateral para a esquerda ou direita:* Para os desvios que são perceptíveis visualmente para um lado na abertura máxima, registre o lado para o qual o desvio ocorre.
 - c. *Desvio corrigido (desvio em “S”):* O indivíduo apresenta um desvio perceptível para a direita ou esquerda, que é corrigido para a linha média antes ou ao alcançar a abertura máxima sem auxílio.
 - d. *Outro:* O indivíduo apresenta uma abertura em solavancos (não é suave ou contínua) ou tem uma abertura diferente das fornecidas; indique na ficha esta ocorrência e o tipo de desvio. Se o indivíduo apresentar mais de um padrão de abertura, use esta categoria e escreva “mais de um”.
4. *Extensão vertical de movimento mandibular.* Se o indivíduo estiver usando uma prótese e esta estiver solta, aperte-a contra o rebordo antes de iniciar todas as medidas de abertura.
 - a. *Abertura sem auxílio sem dor*
 - i. *Obtendo a medida.* Peça para o indivíduo posicionar a mandíbula em uma posição confortável. (“Coloque a

sua boca em uma posição de conforto.”) Peça para o paciente abrir a boca o máximo possível (sem auxílio), sem sentir dor. (“Eu gostará que você abrisse a boca o máximo possível, mas sem provocar dor.”) Posicione a ponta da régua milimetrada na incisal do incisivo central superior que estiver mais vertical e meça verticalmente até a incisal do incisivo inferior oposto; registre esta medida. Indique na ficha qual incisivo superior foi utilizado. Se o indivíduo não abriu pelo menos 30 mm, repita a abertura para confirmar que o paciente compreendeu a instrução. Se a segunda abertura não ultrapassar 30 mm, registre a medida.

b. Abertura máxima sem auxílio

- i. *Obtendo a medida.* Peça para o indivíduo posicionar a mandíbula em uma posição confortável. Então peça para o indivíduo abrir a boca o máximo possível, mesmo que ele/ela sintam dor (“Gostaria que você abrisse a boca o máximo possível, mesmo que seja um pouco desconfortável”). Posicione a ponta da régua milimetrada na incisal do incisivo central superior que estiver mais vertical e meça verticalmente até a incisal do incisivo inferior oposto; registre esta medida.
- ii. *Dor.* Pergunte para o indivíduo se ele/ela sentiu dor na abertura máxima sem auxílio (“Quando você abriu a boca desta vez, sentiu alguma dor?”). Registre se houve dor e a sua localização. A anotação se dá de duas maneiras: pelo lado esquerdo ou direito, e mais especificamente se a dor foi ou não na articulação. Dois registros são necessários nos itens 4.b e 4.c para avaliar a dor: registre o lado da dor como “nenhum” (0), “direito” (1), “esquerdo” (2), ou “ambos” (3). Também registre a dor na articulação como “presente” (1) ou “ausente” (0). Se o indivíduo não sentir dor, circule “NA” (9) para o local. Se ele/ela indicar pressão ou tensão, registre como “nenhum”.

c. Abertura máxima com auxílio

- i. *Obtendo a medida.* Peça para o indivíduo posicionar a mandíbula em uma posição confortável. Peça para o indivíduo abrir a boca o máximo possível, mesmo que ele/ela sintam dor. Depois que o indivíduo abriu a boca, posicione seu polegar nos incisivos centrais superiores do indivíduo, e cruze seu dedo indicador em direção aos incisivos centrais inferiores do indivíduo. Nesta posição você terá a ação de alavanca necessária para forçar a abertura de boca do indivíduo. Use pressão moderada, mas não force uma abertura muito exagerada (“Estou

checando para ver se consigo abrir mais a boca e irei parar se você levantar a mão”). Meça verticalmente da incisal do mesmo incisivo central superior usado antes até a incisal do incisivo inferior com a régua milimetrada; registre a medida.

- ii. *Dor.* Registre se o indivíduo sentiu dor e a sua localização (“Você sentiu dor enquanto eu tentei abrir mais a sua boca com meus dedos?”). Registre o local da dor como na abertura máxima sem auxílio. Se o indivíduo relatar pressão ou tensão, registre como “Sem dor”.
- d. *Overbite.* Peça para o paciente ocluir os dentes completamente. Com uma caneta ou a unha, marque a linha onde a incisal do mesmo incisivo central superior utilizado antes transpassa o incisivo inferior. Meça a distância da incisal do incisivo inferior até a linha demarcada e registre a medida.

5. *Ruídos da ATM na palpação para extensão vertical de movimento.*

Instruções Gerais: Os indivíduos indicarão a presença ou ausência de ruídos; se presente, os examinadores registrarão o tipo de ruído. Posicione o dedo indicador esquerdo sobre a ATM direita do paciente e o dedo indicador direito sobre a ATM esquerda do paciente (área pré-auricular).

A polpa do dedo direito é colocada logo à frente do tragus. Peça para que o paciente abra lentamente a boca o máximo possível, mesmo se causar dor. Cada fechamento deverá trazer os dentes para a posição de máxima intercuspidação habitual (MIH). Pergunte ao indivíduo: “Enquanto eu mantiver meus dedos sobre sua articulação, eu gostaria que você abrisse sua boca o máximo que você pudesse e, então, fechasse vagarosamente até que seus dentes oclussem por completo.” Peça para o paciente abrir e fechar três vezes. Registre a ação/ruído que a articulação produzir na abertura e fechamento conforme detectada durante a palpação e como definido abaixo.

a. *Definição dos ruídos*

0= *Nenhum*

1= *Estalido.* Um ruído distinto, de duração rápida e muito limitada, com começo e final nítidos, que geralmente soa como um “estalido”. Circule este item somente se o estalido for reproduzível em duas de três aberturas/fechamentos.

2= *Crepitação grosseira.* Um ruído contínuo, por um longo período durante o movimento. Não é rápido como um estalo; o ruído pode produzir barulhos contínuos e simultâneos. Não é um ruído abafado; é um ruído de osso esfregando em osso ou pedra contra pedra.

3= *Crepitação fina.* Um rangido fino que é contínuo por um longo período durante o movimento de abertura ou fechamento. Não é breve como um estalido; este ruído pode ser composto de vários

barulhos simultâneos. Pode ser descrito como um ruído de algo se esfregando contra uma superfície áspera.

b. *Pontuação dos ruídos.* Enquanto que muitos dos seguintes tipos de ruídos não sejam pertinentes para os critérios diagnósticos específicos, esta exaustiva lista de definições é fornecida para melhor delinear como os tipos de ruídos necessários para RDC podem diferir de outros sons.

- i. *Estalo reproduzível na abertura.* Se durante a abertura e fechamento em MIH for observado um estalo em dois de três movimentos de abertura, registre positivo para estalo na abertura.
- ii. *Estalo reproduzível no fechamento.* Um estalo presente em dois de três movimentos de fechamento mandibular.
- iii. *Estalo recíproco reproduzível.* Este ruído é determinado pela medida milimétrica dos estalos na abertura e fechamento e da eliminação de ambos os estalos quando o indivíduo abre e fecha a partir de uma posição protruída. Com a régua milimetrada, meça a distância interincisal de quando os primeiros estalos de abertura e fechamento são escutados. Meça da borda incisal do incisivo central superior, já identificado no item 4, até a borda incisal do incisivo inferior oposto. Se o estalo cessar e, por isso, não puder ser medido, deixe os espaços da ficha em branco. [*Nota do tradutor: isto é, na ausência de estalo, as lacunas de preenchimento dos itens 5a e 5b permanecem em branco*] (A análise computadorizada irá indicar que este não é um estalido recíproco; mesmo que o estalido *estivesse* presente, ele não *continuou* presente.) Avalie a eliminação dos estalos na abertura protrusiva pedindo para que o indivíduo primeiro protrua a mandíbula ao máximo. Em seguida, peça para que o indivíduo abra e feche desta posição mandibular protruída. Os estalos de abertura e fechamento serão naturalmente eliminados. Circule “Sim” (1) se durante abertura e fechamento o estalo puder ser eliminado na posição mais protruída ou mais anterior da mandíbula. Se o estalo não for eliminado, circule “Não” (0). Se o indivíduo não apresentar estalos reproduzíveis na abertura ou fechamento, circule “NA”.
- iv. *Estalo não-reproduzível* (não registre). Um estalo não-reproduzível está presente se o ruído só é demonstrado periodicamente durante abertura ou fechamento; não pode ser reproduzido em pelo menos dois de três movimentos inteiros. Mais de um ruído pode ser circulado para abertura (a), fechamento (b). Se o item Nenhum (0), for circulado, nenhuma outra resposta poderá ser circulada.

6. Movimentos Mandibulares Excursivos.

a. Excursão Lateral Direita

- i. *Obtendo as medidas.* Peça para o indivíduo abrir um pouco a boca e mover a mandíbula o máximo possível para a direita, mesmo se for desconfortável. Se necessário, repetir o movimento. *Exemplo* : “mova sua mandíbula o máximo para a direita, mesmo que seja desconfortável, e retorne com a sua mandíbula para a posição normal. Mova sua mandíbula novamente para o lado direito.”) Com os dentes levemente separados, use uma régua milimetrada para medir do nicho labioincisal entre os incisivos centrais superiores até o nicho labioincisal entre os incisivos centrais inferiores; registre a medida.
- ii. *Dor.* Pergunte ao indivíduo se ele/ela sentiu dor. Registre se o indivíduo sentiu dor e o seu local. A localização é registrada de duas maneiras: lado esquerdo e/ou direito, e especificamente se sentiu dor na articulação. Dois registros são necessários para os itens 6.a ao 6.c para avaliar a dor: registre o lado da dor como “nenhum” (0), “direito” (1), “esquerdo” (2), ou “ambos” (3). Também registre se a dor está presente (1) ou ausente (0). Se o indivíduo não sentir dor, circule “NA” (9). (“Você sentiu dor quando moveu a mandíbula para o lado?”) Se o indivíduo relatar pressão ou tensão registre como “Nenhum”.

b. Excursão Lateral Esquerda

- i. *Obtendo a Medida* Peça para o indivíduo mover a mandíbula o máximo possível para o lado esquerdo. (“Agora eu gostaria que você movimentasse a mandíbula o máximo possível para o outro lado e retornasse a posição normal.”) Registre esta medida da mesma maneira como para a excursão lateral direita.
- ii. *Dor.* Pergunte ao indivíduo se ele/ela sentiu dor e o seu local. (“Você sentiu dor quando moveu a mandíbula para o lado?”) Registre os locais de dor como na excursão lateral direita. Se o indivíduo relatar pressão ou tensão, registre como “Nenhum”.

c. Protrusão

- a. *Obtendo a Medida.* Peça para o indivíduo abrir um pouco a boca e protruir a mandíbula. (“Deslize a sua mandíbula para frente o máximo possível, mesmo que seja desconfortável.”) Se o paciente tem um trespasse vertical exagerado, peça a ele/ela para abrir ainda mais de forma que ele/ela faça protrusão sem interferência dos incisivos superiores.

- ii. *Dor.* Pergunte ao indivíduo se ele/ela sentiu dor. Registre se o indivíduo ~~se~~ sentiu dor e o local. (“Você sentiu dor quando movimentou sua mandíbula para frente?”). Registre os locais de dor conforme durante a excursão lateral direita. Se o indivíduo relatar pressão ou tensão, registre como “Nenhum”.
 - d. *Desvio de Linha Média.* Se os nichos entre os incisivos centrais superiores e inferiores não estiverem alinhados verticalmente, determine a diferença horizontal entre os dois enquanto o indivíduo estiver em MIH. Meça em milímetros a distância do nicho inferior para o nicho ~~superior~~ superior e em qual lado o nicho inferior está localizado. Se o desvio de linha média for menor do que 1mm, ou não houver desvio, registre “00”.
7. *Ruídos da ATM a Palpação Durante Excursão Lateral e Protrusão.*
Peça para o indivíduo mover a mandíbula para a direita, esquerda e para frente (ver item 6).
- a. *Definição dos Ruídos.* Ver item 5
 - b. *Pontuação dos Estalidos.*
 - i. *Estalido Laterotrusivo ou Protrusivo Reproduzível.*
Ocorre quando a ATM estala em dois a cada três movimentos laterais ou protrusivos da mandíbula respectivamente.
 - ii. *Estalido Laterotrusivo ou Protrusivo Não-reproduzível.*
Um estalido não-reproduzível está presente quando este ocorre somente periodicamente durante os movimentos laterotrusivos ou protrusivos, mas não podem ser reproduzidos em pelo menos dois de três movimentos. Não registrar.

C. Instrução Geral para Palpação Muscular e Articular

1. O exame dos músculos e cápsulas articulares para avaliar sensibilidade necessita que você pressione o local específico utilizando a ponta do dedo indicador e do terceiro dedo com uma pressão padronizada: as palpações serão feitas com 1 kg de pressão para os músculos extra-orais e 0,5 kg de pressão para as articulações e músculos intra-orais. Palpe os músculos utilizando a mão oposta para abraçar a cabeça, obtendo estabilidade. A mandíbula do indivíduo deve estar em repouso, sem contato entre os dentes. Palpe enquanto os músculos estiverem em estado passivo. Se necessário, peça para o paciente apertar os dentes e relaxar para que você possa identificar e garantir que você esteja palpando o local correto do músculo (“Vou pressionar alguns músculos. Gostaria que você apertasse os dentes e relaxasse, e em seguida mantivesse seus dentes levemente afastados”). Primeiro localize o sítio de palpação usando os guias descritos e pressione. Como o local de sensibilidade máxima pode variar de indivíduo para indivíduo e é localizado, é importante que você pressione várias áreas de uma região específica para determinar se a sensibilidade

existe. Antes de começar a palpação, diga: “Nesta parte do exame, gostaria que me dissesse se sentiu dor ou pressão enquanto eu palpo algumas partes da sua cabeça e face.” Pergunte ao indivíduo para dizer se a palpação é dolorosa ou se ele/ela sente apenas uma pressão. Se o indivíduo relatar dor, pergunte se é leve, moderada ou severa. Registre qualquer resposta equivocada ou relato de pressão como “Sem Dor”.

2. *Descrição dos Sítios Musculares Extra-orais (pressão digital de 1 kg).*
 - a. *Temporal (Posterior).* Palpe as fibras posteriores desde a área de trás das orelhas até acima das orelhas. Peça para o indivíduo apertar os dentes e relaxar para ajudar a identificar o músculo. Percorra os dedos em direção a face do indivíduo (medialmente) até a borda anterior da orelha.
 - b. *Temporal (Médio).* Palpe as fibras na depressão em torno de 4-5cm lateralmente à borda lateral da sobrancelha.
 - c. *Temporal (Anterior).* Palpe as fibras na fossa infratemporal, imediatamente acima do processo zigomático. Peça para o indivíduo apertar os dentes e relaxar para ajudar a identificar o músculo.
 - d. *Origem do Masseter.* Peça para o indivíduo apertar os dentes e relaxar para você observar o local do masseter. Palpe a origem do músculo começando pela área 1cm à frente da ATM e imediatamente abaixo do arco zigomático, e palpe anteriormente até a borda do músculo.
 - e. *Corpo do Masseter.* Comece logo abaixo do processo zigomático na borda anterior do músculo. Palpe desta região para baixo e para trás em direção ao ângulo da mandíbula em uma região de mais ou menos dois dedos de largura.
 - f. *Inserção do Masseter.* Palpe a área 1cm superior e anterior ao ângulo da mandíbula.
 - g. *Região Mandibular Posterior (Estilo-hióideo/Digástrico Posterior)* (pressão digital: 0,5 kg). Peça para o indivíduo inclinar a cabeça um pouco para trás. Localize a área entre a inserção do músculo esternocleidomastóideo e a borda posterior da mandíbula. Posicione o dedo em uma direção medial e para cima (e não na mandíbula). Palpe a área imediatamente medial e posterior ao ângulo da mandíbula.
 - h. *Região Submandibular (Pterigóideo Medial, Supra-hióideos, Digástrico Anterior)* (pressão digital: 0,5 kg). Localize o sítio abaixo da mandíbula em um ponto 2cm anterior ao ângulo da mandíbula. Palpe superiormente, em direção a mandíbula. Se o indivíduo sentir muita dor nesta área, tente determinar se ele/ela está relatando dor muscular ou nodular. Se forem os nódulos, indique na ficha.
3. *Descrição de Sítios de Palpação Articulares Específicos* (pressão digital: 0,5 kg).

- a. *Pólo Lateral*. Posicione seu dedo indicador imediatamente anterior ao trágus da orelha e sobre a ATM do indivíduo. Peça para o indivíduo abrir um pouco a boca até que você sinta o pólo lateral do côndilo transladar para frente. Use 0,5 kg de pressão no lado que está sendo palpado, segurando a cabeça com a mão oposta.
 - b. *Ligamento Posterior*. Este sítio pode ser palpado pelo meato acústico. Posicione a ponta do dedo mínimo direito no meato externo esquerdo do indivíduo e a ponta do dedo mínimo esquerdo no meato externo direito do indivíduo. Aponte os dedos em direção ao examinador e peça para o indivíduo abrir a boca levemente (ou de forma mais ampla se necessário) para assegurar que o movimento articular seja sentido com as pontas dos dedos. Pressione firmemente o lado direito e o esquerdo enquanto o paciente estiver em MIH. (Trocar as luvas de procedimento).
4. *Descrição dos Sítios de Palpação Intra-orais Específicos* (pressão digital: 0,5 kg). Explique para o indivíduo que você agora palpará áreas dentro da boca. Peça para o paciente manter a mandíbula em uma posição relaxada.
- a. *Área do Pterigóideo Lateral*. Antes da palpação, certifique-se que as unhas dos dedos estão curtas para evitar falso-positivo. Peça para o indivíduo abrir a boca e mover a mandíbula para o lado que está sendo examinado. (“Mova a mandíbula em direção a minha mão”). Posicione o dedo indicador na porção lateral do rebordo alveolar acima dos molares superiores do lado direito. Mova o dedo distalmente, para cima, e medialmente para a palpação. Se o dedo indicador for muito grande, use o dedo mínimo.
 - b. *Tendão do Temporal*. Após completar a palpação do pterigóideo lateral, rotacione o dedo indicador lateralmente próximo ao processo coronóide, peça para o indivíduo abrir a boca levemente, e mova seu dedo para cima em direção a borda anterior do processo coronóide. Palpe a porção mais superior do processo. *Nota*: É difícil determinar em alguns indivíduos se eles estão sentindo dor no pterigóideo lateral ou no tendão do temporal. Rotacione e palpe com o dedo indicador medialmente e então lateralmente. Se ainda estiver difícil, o pterigóideo lateral é geralmente o mais sensível dos dois.

Esta Tradução é parte da seguinte publicação

Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. J Craniomand Disord 1992;6:339-342.

Tradução

Professor Francisco J. Pereira Jr. – Em caso de dúvidas ou sugestões contatar francisco@oclusaoedtm.com.br